

Volume 16 - Número 2
Abril - Junho 2022

REVISTA

Fitos[®]

e-ISSN: 2446-4775 | ISSN 1808-9569

Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Medicamentos da Biodiversidade

Foto de capa: (*Cajanus cajan* (L.) Millsp.) Fabaceae
Fonte: Filo gên / Wikimedia Commons



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



farmanguinhos
Instituto de Tecnologia em Fármacos



e-ISSN: 2446-4775 | ISSN: 1808-9569

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ): Nisia Trindade Lima

Diretor do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos): Jorge Souza Mendonça

Coordenador do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde (CIBS): Glauco de Kruse Villas-Bôas

Editores

Editor-Chefe Glauco de Kruse Villas-Bôas, FIOCRUZ, Brasil

Editora Executiva Rosane de Albuquerque dos Santos Abreu, FIOCRUZ, Brasil

Editora Científica Maria Helena Durães Alves Monteiro, FIOCRUZ, Brasil

Editores Associados

Emiliano de Oliveira Barreto, UFAL, Brasil

Érica Speaglich, USP, Brasil

Israel Felzenszwalb, UERJ, Brasil

Ivanildes Vasconcelos Rodrigues, UFJF, Brasil

João Paulo Viana Leite, UFV, Brasil

Marcelo Neto Galvão, FIOCRUZ, Brasil

Marcos Sorrentino, USP, Brasil

Marisa Fernandes Mendes, UFRRJ, Brasil

Paulo Rogério Lopes, UFPR, Brasil

Rodolfo Santos Barboza, UFRJ, Brasil

Corpo Editorial:

Benjamin Gilbert, FIOCRUZ, Brasil

Cecília Veronica Nunez, INPA, Brasil

Edeltrudes de Oliveira Lima, UFPB, Brasil

Jan Carlo Delorenzi, Universidade Presbiteriana Mackenzie, Brasil

Jislaine de Fátima Guilhermino, FIOCRUZ, Brasil

João Marcos Hausmann Tavares, UFRJ, Brasil

José Maria Guzman Ferraz, UFSCar, Unicamp, Brasil

Katia Soares da Poça, INCA, Brasil

Maria Aparecida Medeiros Maciel, UFRN, Brasil

Maria Cecilia Tomassini Urti, Universidad de República Uruguay, Uruguai

Maria Cristina Marcucci Ribeiro, UNIBAN, Brasil

Nilson do Rosário Costa, Fiocruz, Brasil

Norma Albarello, UERJ, Brasil

Sarita Albagli, IBIC, Brasil

REVISTA FITOS

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

Correspondência / Mail

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

FIOCRUZ, Farmanguinhos, Complexo Tecnológico de Medicamentos - CTM

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá - Rio de Janeiro, RJ, Brasil

CEP 22775-903

revistafitos@far.fiocruz.br

Tel.: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

Informações para cadastro e submissão / Registration and submission information

revistafitos.far.fiocruz.br

Tel: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br

Acesso online / Online access

Artigos disponíveis em formatos PDF, HTML e XML no endereço eletrônico:

revistafitos.far.fiocruz.br

Classificação CAPES-Qualis

Qualis B4 – Interdisciplinar, Medicina Veterinária e Odontologia

Escritório Editorial - CIBS

Yolanda de Castro Arruda – Revisão textual e normativa

Eugênio Telles – Editoração digital

Apoio CIBS

Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira – Assessoria de gestão

Denise Monteiro da Silva – Assessoria de comunicação e divulgação

Associada à ABEC

**Associação Brasileira
de Editores Científicos**



Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

Revista Fitos: pesquisa, desenvolvimento e inovação em fitoterápicos. /
Fundação Oswaldo Cruz; Instituto de Tecnologia em Fármacos; Centro
de Inovação em Biodiversidade e Saúde. – v.1, n.1, (Jun. 2005), - .
Rio de Janeiro: CIBS, 2005 – v.: il.

Anual: 2007 e 2011

Interrompida: 2008, 2014

Quadrimestral: 2010, 2018

Trimestral: 2012, 2015, 2016, 2019, 2020, 2021

Semestral: 2005, 2006, 2009, 2013, 2017

ISSN 1808-9569

e-ISSN 2446-4775

1. Fitoterápicos. 2. Fitofármacos. 3. Medicamentos de origem vegetal.
4. Biodiversidade. 5. Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) I.
Fundação Oswaldo Cruz. II. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Centro
de Inovação em Biodiversidade e Saúde.

CDD 615.32

Revista Fitos

e-ISSN 2446-4775 | ISSN 1808-9569

Volume 16, número 2

Abril – Junho 2022

EDITORIAL

- Plantas medicinais nativas brasileiras: por que conservar e preservar?** 154-155
Bettina Monika Ruppelt.

ARTIGO DE PESQUISA

- Caracteres anatômicos e micromorfológicos da epiderme foliar de *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight. (Asteraceae)** 156-162
Anatomic and micromorphological characters of foliar epidermis of *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight. (Asteraceae)
Furlan, Marcos Roberto; Aoyama, Elisa Mitsuko; Elias, Letícia.
- Caracterização dendrológica de *Cedrella fissilis* Vell. (Meliaceae), na cidade de Uruçuca – BA** 163-168
Dendrological characterization of *Cedrella fissilis* Vell. (Meliaceae), in the city of Uruçuca – BA
Nascimento, Lucenilton Silva.
- Comparison of the effects of aqueous extract of *Sida cordifolia* L. and 5-fluorouracil in colon carcinogenesis induced by 1,2- dimethylhydrazine on Wistar rats** 169-180
Cruz, Filipe Jonas Frederico da; Souza, Daniel Ferreira Almeida de; Anjos, Samila Fernandes dos Santos; Barbosa, Ana Paula Fernandes; Marques, Juliana Pedrosa de Holanda; Santana, Antônio Euzébio Goulart; Moreira, Magna Suzana Alexandre; Jucá, Mario Jorge; Barros, Svetlana Maria Wanderley de.
- Composição química e fator de proteção solar de óleos essenciais das folhas de espécies de *Ocimum*** 181-191
Chemical composition and sun protection factor of essential oils from the leaves of *Ocimum* species
Cavalcante, Nathalie Barbosa; Piva, Raul Cremonesi; Castro, Thiago Luis Aguayo de; Cardoso, Claudia Andrea Lima.
- Estudo de estabilidade de sistema emulsionado contendo *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Fabaceae) e *Rosa aff. rubiginosa* (Rosaceae)** 192-205
Stability study of emulsified system containing *Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville (Fabaceae) and *Rosa aff. rubiginosa* (Rosaceae)
Coelho, João Paulo Martins; Assunção, Lara Luiza Nunes de; Castro, Raine-Clênia Oliveira; Cardoso, Alessandra Marques; Zampieri, Ana Lúcia Teixeira de Carvalho.
- Potencial antioxidante e atividade antimicrobiana do extrato hidroetanólico de *Ervatamia coronaria* (Apocynaceae)** 206-214
Antioxidant potential and antimicrobial activity of the hydroethanolic extract of *Ervatamia coronaria* (Apocynaceae)
Barros, Raiane Arruda; Sousa Júnior, Dárcio Luiz de; Caldas, Francisco Rodrigo de Lemos; Mendes, Rafael de Carvalho.

REVISÃO

(*Cajanus cajan* (L.) Millsp.) Fabaceae: uma revisão dos principais constituintes químicos e atividades farmacológicas 215-230

[*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] Fabaceae: a review of major chemical constituents and pharmacological activities

Teixeira, Erika Maria Gomes Ferreira; Silva-López, Raquel Elisa.

Evidências sobre a ação de compostos do *Aloe vera* em células cancerígenas: uma revisão da literatura 231-247

Evidences on the action of *Aloe vera* compounds on cancer cells: a literature review

Borges, Samara Rufino; Hoefel, Ana Lúcia.

Interações medicamentosas entre fitoterápicos padronizados pelo Sistema Único de Saúde e medicamentos convencionais 248-269

Drug interaction between standardized herbal medicines by the Unified Health System and conventional medicines

Rubio, Karina Taciana Santos; Nascimento, Maria Alice Pereira do; Martucci, Maria Elvira Poleti.

***Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae): seu uso terapêutico e seu potencial na Pandemia de COVID-19** 270-276

Mikania glomerata Spreng. (Asteraceae): its therapeutic use and potential in the COVID-19 pandemic

Souza, Juliana Oliveira de; Oliveira, Emilly Flores; Santos, Maria Eduarda Spier dos; Kirsten, Camila Nedel.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Normas para submissão e apresentação do manuscrito 277-283

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1482>

Plantas medicinais nativas brasileiras: por que conservar e preservar?

Em 05 de junho comemoramos o Dia Mundial do Meio Ambiente, criado pela Assembleia Geral das Nações Unidas durante a Conferência de Estocolmo, na Suécia, através da Resolução XXVII de 15 de dezembro de 1972. Todos os anos, nesse dia, diversas manifestações ocorrem em todo o mundo relembrando ao público, em geral, a importância e a necessidade da preservação do meio ambiente.

Não podemos deixar de mencionar os trinta anos da Conferência ECO-92, a primeira Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente e Desenvolvimento, ocorrida no Rio de Janeiro de 3 a 14 de junho de 1992, durante a qual foi estabelecida a Convenção de Diversidade Biológica (CDB). O Brasil, como signatário e o país com a maior biodiversidade do mundo, tem assumido uma série de compromissos baseados nos três pilares da CDB: a conservação da diversidade biológica, o uso sustentável da biodiversidade e a repartição justa e equitativa dos benefícios provenientes da utilização dos recursos genéticos.

As plantas medicinais nativas brasileiras, distribuídas nos seis biomas terrestres, são usadas há séculos pelas comunidades tradicionais e têm sido, muitas vezes, o único recurso terapêutico acessível a população.

Embora o Brasil sendo um país mega diverso rico em conhecimento tradicional a cerca do extrativismo, cultivo e uso terapêutico das plantas medicinais, poucos são os medicamentos fitoterápicos, produto tradicional fitoterápico e fitofármacos oriundos de plantas brasileiras com registro na ANVISA. Dentre os fitoterápicos registrados podemos citar a *Mikania glomerata*, *Schinus terebinthifolius* e *Cordia curassavica*.

Mikania glomerata Spreng, conhecida como guaco, guaco-liso, guaco-cheiroso e coração-de-jesus. Tradicionalmente, a folha é usada na forma de infuso e xarope no tratamento de doenças respiratórias como: asma, gripe, resfriado, tosse e bronquite. Estudos pré-clínicos apontam ação expectorante como uma das possíveis justificativas para o uso do guaco no tratamento das doenças respiratórias. Os estudos clínicos de fase I de dois xaropes compostos de guaco e outras plantas medicinais mostraram-se seguras em indivíduos saudáveis^[1].

Schinus terebinthifolius Raddi, conhecida como aroeira-da-praia, aroeira-aroeira-pimenteira, e aroeira-vermelha. Tradicionalmente, o decocto das cascas é usado como banho de assento após o parto, como anti-inflamatório e cicatrizante. O infuso dos frutos e das folhas é usado para lavagem de feridas e úlceras. O estudo clínico de fase I utilizando o extrato aquoso de folhas apresentou boa tolerabilidade quando aplicado sobre a pele. O estudo de fase II utilizando o gel de aroeira no tratamento de vaginose bacteriana indicou a segurança e a eficácia do produto. Além de sugerir potenciais efeitos benéficos na flora vaginal^[2].

Cordia curassavica (Jacq.) Roem. & Schult., conhecida como erva-baleeira é uma planta nativa brasileira encontrada no litoral do Ceará ao Rio Grande do Sul. Tradicionalmente é usado como analgésico, anti-inflamatório e anti-úlceras. Estudos pré-clínicos têm confirmado a atividade anti-hipertensiva analgésica, anti-

inflamatória e anti-úlceras do extrato hidroalcoólico 70% das folhas. Os estudos clínicos de fase I, II e III comprovaram a ação anti-inflamatória e tolerabilidade do creme contendo 0,5% de óleo essencial padronizado em 2,3-2,9% de α -humuleno. O lançamento do Acheflan[®], pelo Laboratório Aché, foi um marco histórico para a indústria nacional de medicamentos. Vale ressaltar que, todas as etapas de pesquisa, ensaios clínicos e de desenvolvimento foram realizadas por instituições de pesquisa nacional^[3], para esse medicamento fitoterápico e o consumido dentro da sua categoria.

A biodiversidade brasileira é uma rica fonte de recursos para o país, não somente para a indústria de medicamentos fitoterápicos, mas também pelas oportunidades que representam sua conservação, uso sustentável e patrimônio genético. No entanto, as queimadas e o desflorestamento que tem ocorrido nos biomas brasileiros, são uma ameaça a descoberta de novos medicamentos de origem da biodiversidade brasileira. Quantas espécies de plantas, animais e micro-organismos podem ter sido extintas sem ao menos terem sido descritas e pesquisadas?

Cabe a nós proteger os recursos naturais, permitindo sua exploração e sua utilização de forma racional e sustentável, a fim de garantir sua disponibilidade para as futuras gerações e manter intocável as áreas de conservação ambiental.

Dr^a. Bettina Monika Ruppelt
Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais
Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Brasil. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Interesse ao SUS: *Mikania glomerata* Spreng, Asteraceae (Guaco)** [Internet]. Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde. 2018; 1-92 p. Available from: [\[http://editora.saude.gov.br\]](http://editora.saude.gov.br).
2. Brasil. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Interesse ao SUS: *Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae (Aroeira-da-praia)** [Internet]. Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 1-81. Available from: [\[http://editora.saude.gov.br\]](http://editora.saude.gov.br).
3. Gilbert B, Favoreto R. *Cordia Verbenacea* DC. Boraginaceae. **Rev Fitos** [Internet]. 2012; 7(01): 17-25. Available from: [\[https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/133/131\]](https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/133/131).

Caracteres anatômicos e micromorfológicos da epiderme foliar de *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight. (Asteraceae)

Anatomic and micromorphological characters of foliar epidermis of *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight. (Asteraceae)

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1171>

Furlan, Marcos Roberto^{1*}; Aoyama, Elisa Mitsuko²; Elias, Letícia².

¹Universidade de Taubaté, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação. Rua Visconde do Rio Branco, 210, Centro, CEP 12020-040, Taubaté, SP, Brasil.

²Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Centro Universitário Norte do Espírito Santo, Departamento de Ciências Agrárias e Biológicas. Rodovia BR 101 Norte, km 60, Litorâneo, CEP 29932-540, São Mateus, ES, Brasil.

*Correspondência: furlanagro@gmail.com.

Resumo

O uso de plantas medicinais é tão antigo quanto às civilizações. Contudo, as regionalidades e sinônimas muitas vezes levam ao uso errôneo dessas plantas. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi descrever a anatomia e micromorfologia da epiderme foliar de *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight. (Asteraceae) a fim de contribuir com a correta identificação da espécie. O material vegetal foi coletado na Universidade Federal do Espírito Santo, sendo coletadas cinco folhas completamente expandidas de cinco indivíduos. Para as análises micromorfológicas o material foi fixado em FAA 50 e desidratado em série etílico. As análises e digitalização das imagens foram realizadas ao microscópio eletrônico de varredura. Para as análises anatômicas, o material foi fixado em FAA 50 e, posteriormente, transferido para álcool 50%. Foram realizadas seções paradérmicas das superfícies foliares, as quais foram coradas com azul de alciano e safranina. Em ambas as superfícies foram evidenciadas células epidérmicas com paredes celulares sinuosas, estômatos anomocíticos e anisocíticos, além de grandes tricomas tectores pluricelulares. As análises no MEV mostraram deposição de cera epicuticular em ambas as superfícies. Conclui-se que os longos tricomas tectores pluricelulares e os estômatos anomocíticos e anisocíticos são um conjunto de caracteres que permitem a identificação de *E. sonchifolia*.

Palavras-chave: Anatomia Vegetal. Asteraceae. Plantas medicinais. Serralhinha. Superfície foliar.

Abstract

The use of medicinal plants is as old as civilizations. However, regionalities and synonyms often lead to the misuse of these plants. Thus, the objective of the study was to describe the anatomy and micromorphology

of the leaf epidermis of *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight. (Asteraceae) to contribute to the correct identification of the species. The plant material was collected at the Federal University of Espírito Santo, and five fully expanded leaves were collected from five individuals. For micromorphological analysis, the material was fixed in FAA 50 and dehydrated in an ethyl series. The analysis and digitalization of the images were carried out using a scanning electron microscope. For anatomical analysis, the material was fixed at FAA 50 and subsequently transferred to 50% alcohol. Paradermic sections of the leaf surfaces were made, such as which were stained with alcian blue and safranin. Epidermal cells with sinuous cell walls, anomocytic and anisocytic stomata were found on both surfaces, in addition to large pluricellular trichome trichomes. SEM analyzes showed epicuticular wax deposition on both surfaces. It is concluded that the long pluricellular trichome trichomes, the anomocytic and anisocytic stomata are a set of characters that allow the identification of *E. sonchifolia*.

Keywords: Plant anatomy. Asteraceae. Medicinal plants. Serralhinha. Leaf surface.

Introdução

O uso de plantas com fins medicinais, tanto na prevenção quanto na cura de doenças, é tão antigo quanto às civilizações. Os vegetais são considerados como os primeiros recursos terapêuticos utilizados pelos povos, e os ensinamentos sobre como devem ser utilizados continuam sendo transmitidos de geração para geração^[1].

Segundo Brandelli^[1], as plantas medicinais são espécies vegetais, cultivadas ou não, possuindo em um ou mais órgãos substâncias com potencialidades farmacológicas. Embora com todos os avanços da indústria farmacêutica, a fitoterapia continua sendo uma prática muito utilizada seja pela facilidade de acesso às plantas medicinais ou pelo custo dos medicamentos sintéticos^[2].

Contudo, o uso de plantas medicinais configura-se um problema quando a população passa a fazer a utilização errônea dessas plantas, o que ocorre, por exemplo, porque elas possuem sinonímias ou características parecidas, o que dificulta a sua identificação^[3]. Esse uso equivocado pode acarretar a não obtenção dos efeitos desejados, ou ainda pior, em uma intoxicação.

Asteraceae é a maior família de Angiospermas, compreendendo 23.000 espécies pertencentes a 1.535 gêneros, sendo considerada cosmopolita, e muito comum em regiões temperadas e subtropicais^[4]. Dentre essas espécies está *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight, uma erva anual, cosmopolita, ereta e pouco ramificada, que atinge cerca de 60 cm de altura^[5].

Devido a sua composição química que inclui mucilagem, saponinas e óleos essenciais, todo o vegetal é utilizado, popularmente, como febrífugo, antiasmático, para problemas oculares e no tratamento de doenças de pele^[6]. Estudos anteriores também revelaram que *E. sonchifolia* possui atividade antioxidante^[6], cicatrizante^[7], anti-inflamatória, além de ser eficaz como agente antitumoral^[8].

Embora bem estudada do ponto de vista químico e farmacognóstico, são poucos os estudos anatômicos e micromorfológicos com *E. sonchifolia*, os quais são fundamentais para colaborar com a identificação das espécies vegetais, e no caso das plantas medicinais, colaborar para que se evite usos indevidos. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi descrever a anatomia e micromorfologia da epiderme foliar de *E. sonchifolia* a fim de contribuir com a correta identificação da espécie.

Material e Métodos

A espécie foi coletada na Universidade Federal do Espírito Santo, *campus* São Mateus, localizado na Região Norte do Espírito Santo. Foram coletadas cinco folhas completamente expandidas, retiradas do 2º ao 4º nós de cinco indivíduos de *E. sonchifolia*.

Para as análises micromorfológicas, o material foi fixado em FAA 50^[9], e após desidratação em série etílica crescente até etanol 100%. Posteriormente, as amostras foram secas, ao ponto crítico, fixadas em suporte de alumínio com fita dupla face de carbono e metalizadas com uma camada de ouro de 5 nm a 1,5 µm no equipamento metalizador modelo Quorum Q 150TE. As análises e a digitalização das imagens foram realizadas ao microscópio eletrônico de varredura modelo Zeiss EVO LS15, com as escalas impressas diretamente nas eletromicrografias. Esta etapa foi realizada no Laboratório de Microscopia Eletrônica de Varredura do Departamento de Física e Química (DFQ) da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” (UNESP) *campus* de Ilha Solteira.

Para as análises anatômicas, as folhas foram fixadas em FAA 50 por 48 horas^[9] e, em seguida, transferidas para álcool etílico 50%. Secções paradermicas a mão livre foram realizadas nas superfícies adaxial e abaxial, e a classificação dos estômatos foi realizada segundo Metcalfe *et al.*^[10]. O material seccionado foi corado com Azul de Alcian 0,5% e Safranina 1%^[11], e posteriormente, montadas lâminas temporárias que foram analisadas em microscópio óptico. As imagens obtidas em fotomicroscópio Motic BA 210 com projeções de escalas micrométricas.

Resultados e Discussão

Em vista frontal, a anatomia revela folhas anfiestomáticas com estômatos anomocíticos e anisocíticos (**FIGURA 1A, B e C**), comumente observados para a família Asteraceae^[12-13], todavia, diferindo dos resultados obtidos por Ferreira *et al.*^[14], que observaram somente estômatos anomocíticos em *E. sonchifolia*. Nos estudos de Aoyama *et al.*^[15] com *E. sonchifolia*, os autores observaram estômatos anisocíticos na superfície adaxial, e estômatos anomocíticos na superfície abaxial da folha. Em outro estudo com a espécie,^[16] constataram estômatos do tipo anomocítico, anisocítico e isotricítico, o que não foi observado no presente estudo.

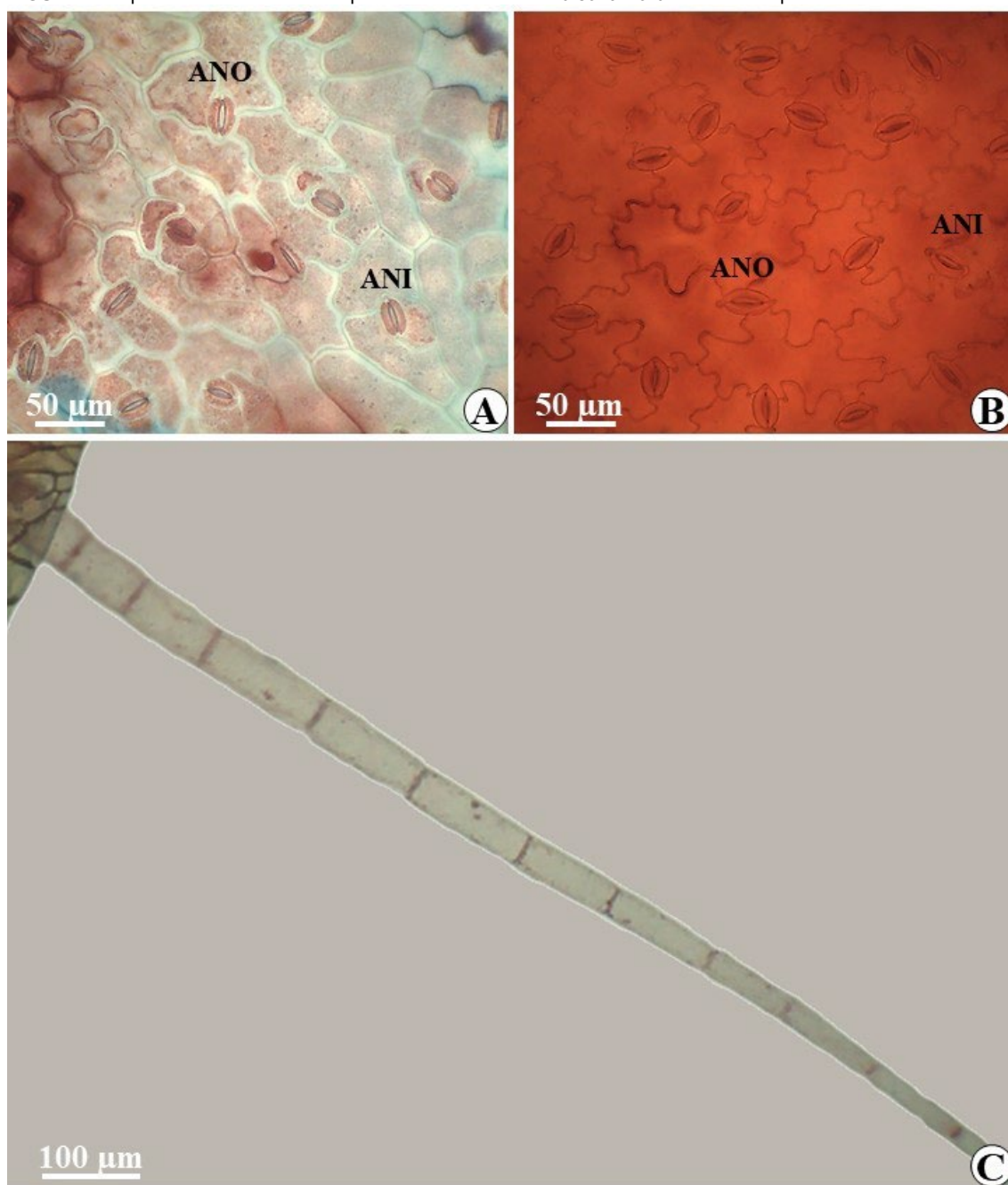
Os estômatos são mais frequentes na superfície abaxial, e encontram-se no mesmo nível das demais células epidérmicas, o que também foi observado por Ferreira *et al.*^[14] para as espécies *E. sonchifolia*, *Bidens pilosa* L. e *Sonchus asper* (L.) Hill, ambas pertencentes a família Asteraceae.

(**FIGURA 1B**). Em ambas as superfícies foliares são observados grandes tricomas tectores pluricelulares (**FIGURA 1C**), corroborando com os estudos de Ferreira *et al.*^[14] com *E. sonchifolia*.

As células epidérmicas possuem paredes sinuosas, sendo a sinuosidade mais acentuada na face abaxial

Como já enfatizado, os tricomas também são utilizados com finalidades taxonômicas^[10] e na morfodiagnose de drogas vegetais^[3]. Na espécie em estudo não foram observados tricomas glandulares, tal característica já foi citada para outras espécies medicinais de Asteraceae, como *Artemisia nova* A. Nelson^[17], *Mikania glomerata* Spreng.^[18], *Santolina leucantha* Bertol.^[19], *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bert.^[20], *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip.^[21] e *Elephantopus mollis* Kunth^[12].

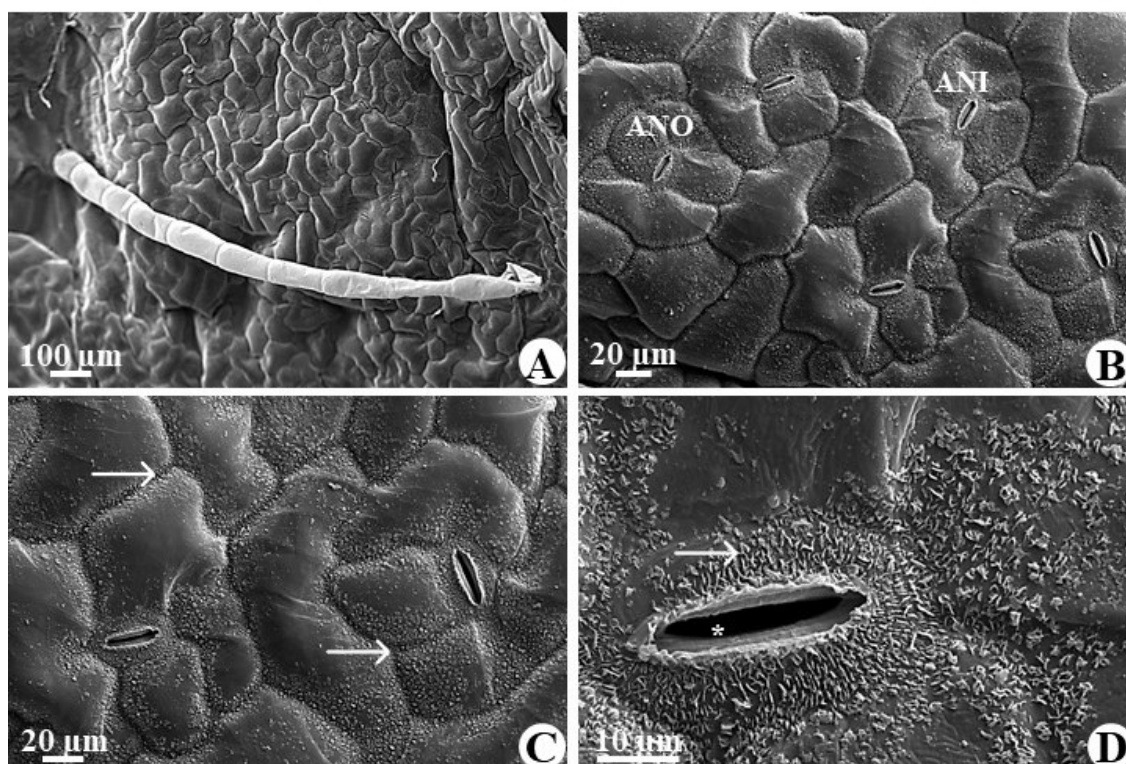
FIGURA 1: Aspectos anatômicos das superfícies foliares de *Emilia sonchifolia* em microscopia de luz.



Legenda: A. Detalhes dos estômatos anomocíticos (ANO) e anisocíticos (ANI). B. Estômatos anomocíticos (ANO) e anisocíticos (ANI) e sinuosidade mais acentuada das células epidérmicas na face abaxial. C. Tricoma tector pluricelular.

A partir da análise detalhada de MEV das superfícies foliares de *E. sonchifolia* pode-se observar com clareza os grandes tricomas pluricelulares (**FIGURA 2A**) e os estômatos anomocíticos e anisocíticos (**FIGURA 2B**). Além disso, também é possível observar depósitos cristalinos de cera epicuticular em ambas as superfícies foliares, com tamanhos e formatos variados. Os depósitos de cera são mais acentuados entre as células (**FIGURA 2C**), todavia, ocorre maior deposição nos ostíolos e ao redor destes (**FIGURA 2D**).

FIGURA 2: Aspectos da micromorfologia de *Emilia sonchifolia* em microscopia eletrônica de varredura.



Legenda: A. Detalhe do tricoma tector pluricelular localizado na face adaxial. B. Estômatos anomocíticos (ANO) e anisocíticos (ANI) e sinuosidade das células epidérmicas na face abaxial. C. Superfície abaxial evidenciando os estômatos e a cera epicuticular mais acentuada entre as células epidérmicas (setas). D. Detalhe do ostíolo (*) com maior deposição de cera epicuticular (seta).

Conclusão

Por fim, conclui-se que a presença de grandes tricomas pluricelulares, os estômatos anomocíticos e, especialmente, os anisocíticos são um conjunto de caracteres que contribuem para a identificação de *E. sonchifolia*.

Agradecimentos

À equipe do Laboratório de Microscopia Eletrônica de Varredura do Departamento de Física e Química (DFQ) da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” (UNESP), *Campus* de Ilha Solteira, pela realização das análises micromorfológicas.

Referências

1. Brandelli CLC. Plantas Medicinais: histórico e conceitos. in: Monteiro SC, Brandelli CLC. **Farmacobotânica: aspectos teóricos e aplicação**. Porto Alegre: Artmed; 2017, p. 1-13. ISBN-13: 9788582714409.
2. Veiga Jr VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? **Quím Nova**. 2005; 28(3): 519-528. ISSN 1678-7064. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>].
3. Oliveira F, Akisue G. **Fundamentos de farmacobotânica e de morfologia vegetal**. 3ª ed São Paulo: Atheneu; 2009. ISBN: 9788573791884.

4. Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF. **Sistemática Vegetal**: um enfoque filogenético. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. ISBN: 9788536317557.
5. Grandi TSM. **Tratado das plantas medicinais**: mineiras, nativas e cultivadas. 1ª ed. Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio; 2014. ISBN: 9788568322000.
6. Vijayakumar N, Gangaprasad A. Preliminary phytochemical screening and antioxidant activity of *Emilia sonchifolia* (L.) DC., a member of 'Dashapushpa'. **IJRAR**. 2018; 5(4): 124-129. ISSN 2348-1269. [http://ijrar.com/upload_issue/ijrar_issue_20542725.pdf]
7. Smitharani RK, Bency BT, Rasheed SP, Azeem AK, Kumar SV. Investigation on the wound healing activity of aqueous extract of *Emilia sonchifolia* (L.) DC. **Int J Herb Med**. 2017; 5(6): 34-39. ISSN 2321-2187. [<https://www.florajournal.com/archives/2017/vol5issue6/PartA/6-2-22-780.pdf>].
8. Kallivalappil GG, Kuttan G. Evaluation of the anti-inflammatory and urotoxicity ameliorative effects of γ -humulene containing active fraction of *Emilia sonchifolia*(L.) DC. **Inflammopharmacology**. 2019; 27(2): 409-420. ISSN 1568-5608. [<https://doi.org/10.1007/s10787-017-0423-3>].
9. Johansen DA. **Plant microtechnique**. New York, McGraw-Hill Book; 1940. ISBN-13: 9780070325401.
10. Metcalfe CR, Chalk L. **Anatomy of the dicotyledons**. V I. Oxford, Clarendon Press; 1950. ISBN-13:978-0198543831.
11. Luque R, Souza CH, Kraus EJ. Métodos de coloração de Roeser (1972) modificado e Kropp (1972) visando a substituição do azul de astra pelo azul de alciano 8GS ou 8GX. **Acta Bot Bras**. 1996; 10(2): 199-212. ISSN 0102-3306. [<https://doi.org/10.1590/S0102-33061996000200001>].
12. Empinotti CB, Duarte MR. Estudo anatômico de folha e caule de *Elephantopus mollis* Kunth (Asteraceae). **Rev Bras Farmacogn**. 2008; 18(1): 108-116. ISSN 1981-528X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000100020>].
13. Kaur H, Nagpal AK. Paradermal studies on the stomata of some species of Asteraceae. **Nelumbo**. 2016; 58: 79-99. ISSN 0976-5069. [<http://dx.doi.org/10.20324/nelumbo%2Fv58%2F2016%2F105925>].
14. Ferreira EA, Procópio SO, Silva EAM, Silva AA, Rufino RJN. Estudos anatômicos de folhas de plantas daninhas. II. *Bidens pilosa*, *Emilia sonchifolia*, *Ageratum conyzoides* e *Sonchus asper*. **PI Daninha**. 2002; 20(3): 327-335. ISSN 1806-9681. [<https://doi.org/10.1590/S0100-83582002000300001>].
15. Aoyama EM, Ribeiro FF, Conceição LO, Indriunas A, Furlan MR, Rinnert CH. Estudo farmacobotânico das espécies de *Emilia* (Cass.) Cass. (Asteraceae). in: Lemos JR. **Os percursos da botânica e suas descobertas**. Ponta Grossa, PR: Atena; 2020, p. 45-57. ISBN: 9786557063699
16. Chimezie E, Alozie OC, Ikechukwu MS. Importance of leaf, stem and flower stalk anatomical characters in the identification of *Emilia* Cass. **IJPSS**. 2016; 12(6): 1-12. ISSN 2320-7035. [<https://doi.org/10.9734/IJPSS/2016/28420>].
17. Kelsey RG, Shafi zadeh F. Glandular trichomes and sesquiterpene lactones of *Artemisia nova* (Asteraceae). **Biochem Syst Ecol**. 1980; 8: 371-378. ISSN 0305-1978. [[https://doi.org/10.1016/0305-1978\(80\)90039-3](https://doi.org/10.1016/0305-1978(80)90039-3)].
18. Neves LJ, Sá MFA. Contribuição ao estudo das plantas medicinais *Mikania glomerata* Spreng. **Rev Bras Farm**. 1991; 72: 42-47. ISSN 0370-372X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000400006>].
19. Pagni AM, Masini A. Morphology, distribution, and histochemistry of secretory structures in vegetative organs of *Santolina leucantha* Bertol. (Asteraceae). **Isr J Plant Sci**. 1999; 49: 257-263. ISSN 2223-8980. [<https://doi.org/10.1080/07929978.1999.10676782>].

20. Monteiro WR, Castro MM, Viveiros SCM, Mahlberg PG. Development and some histochemical aspects of foliar glandular trichomes of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bert. - Asteraceae. **Rev Bras Bot.** 2001; 24 (3): 349-357. ISSN 1806-9959. [<https://doi.org/10.1590/S0100-84042001000300013>].

21. Simmons CB, Krishna-Raj S, Saxena PK. Morphocytological characterization of feverfew, *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. **J Herbs Spices Med Plants.** 2002; 9: 29-45. ISSN 15403580. [https://doi.org/10.1300/J044v09n01_05].

Histórico do artigo | Submissão: 12/03/2021 | Aceite: 12/03/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Furlan MR, Aoyama EM, Elias L. Caracteres anatômicos e micromorfológicos da epiderme foliar de *Emilia sonchifolia* (L.) DC. ex Wight. (Asteraceae). **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 156-162. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1171>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Caracterização dendrológica de *Cedrella fissilis* Vell. (Meliaceae), na cidade de Uruçuca – BA

Dendrological characterization of *Cedrella fissilis* Vell. (Meliaceae), in the city of Uruçuca – BA

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.841>

Nascimento, Lucenilton Silva^{1,2*}.

¹Universidade Estadual do Rio Grande do Sul (UERGS), Rua Rivadávia Corrêa, 825 – Centro, Santana do Livramento – CEP - 97573-553, RS, Brasil.

²Universidad de la República Uruguay (UDELAR), Iguá 4225, esquina Mataojo, Montevideo, 11400, Uruguay.

*Correspondência: luceilton_tiko@yahoo.com.br.

Resumo

O cedro é uma espécie que se comporta como secundária inicial ou secundária tardia. Ocorre tanto na floresta primária, principalmente nas bordas da mata ou clareiras, como na floresta secundária. Esse trabalho teve como objetivo fazer a caracterização dendrológica da *Cedrella fissilis* Vell. (Meliaceae) (Cedro), no município de Uruçuca-BA. A Matinha é uma Reserva Ecológica, situada no Instituto Federal, *Campus* Uruçuca - BA. Esta reserva conta com uma grande diversidade de espécies florestais, contribuindo assim com a preservação dos recursos hídricos, cobertura do solo e serviços ecossistêmicos. Foram feitas as medidas de CAP (Circunferência Altura do Peito), isto é, utilizou-se uma fita diamétrica para medir a circunferência a altura do peito (1,30 m) para, posteriormente, calcular o DAP (Diâmetro Altura do Peito), onde o valor CAP será dividido por Pi (3,14), obtendo assim o Diâmetro Altura do Peito. Árvore com aproximadamente 12 m de altura, apresentando CAP 0,47 m e DAP 0,15 m. A *Cedrella fissilis* apresentou uma quantidade significativa de serapilheira, raízes grossas e folhas. A copa é alta e em forma de corimbo, o que a torna muito típica.

Palavras-chave: Floresta. Espécie. Preservação. Ecossistema. Diversidade.

Abstract

Cedar is a species that behaves as early secondary or late secondary. It occurs both in the primary forest, especially at the edges of the forest or clearings, as in the secondary forest. This work aimed to characterize the dendrological *Cedrella fissilis* Vell. (Meliaceae) (Cedro), in the municipality of Uruçuca-BA. Matinha is an Ecological Reserve, located in the Federal Institute, Uruçuca-BA *Campus*. This reserve has a great diversity of forest species, thus contributing to the preservation of water resources, soil cover and ecosystem services. Measurements of CAP (Chest Height Circumference) were made, that is, a diameter tape was used to measure the circumference of the chest height (1.30 m) to later calculate the DAP (Chest Height

Diameter), where the CAP value will be divided by Pi (3.14), thus obtaining the Chest Height Diameter. Tree with approximately 12 m of height, presenting CAP 0.47 m and DAP 0.15 m. *Cedrella fissilis* showed a significant amount of litter, thick roots and leaves. The crown is high and shaped like a corimbo, which makes it very typical.

Keywords: Forest. Species. Preservation. Ecosystem. Diversity.

Introdução

A Mata Atlântica é formada por um conjunto de formações florestais (Florestas: Ombrófila Densa, Ombrófila Mista, Estacional Semidecidual, Estacional Decidual e Ombrófila Aberta) e ecossistemas associados como as restingas, manguezais e campos de altitude, que se estendiam originalmente por, aproximadamente, 1.300.000 km², em 17 estados do território brasileiro. Hoje, os remanescentes de vegetação nativa estão reduzidos a cerca de 22% de sua cobertura original, e encontram-se em diferentes estágios de regeneração. Apenas cerca de 8,5% estão bem conservados em fragmentos acima de 100 hectares. Mesmo reduzida e muito fragmentada, estima-se que na Mata Atlântica existam cerca de 20.000 espécies vegetais (cerca de 35% das espécies existentes no Brasil), incluindo diversas espécies endêmicas e ameaçadas de extinção. Cabe enfatizar que um importante instrumento para a conservação e recuperação ambiental na Mata Atlântica foi a aprovação da Lei 11.428, de 2006 e o Decreto 6.660/2008, que regulamentou a referida lei.

O cedro é uma espécie que se comporta como secundária inicial ou secundária tardia. Ocorre tanto na floresta primária, principalmente nas bordas da mata ou clareiras, como na floresta secundária, porém nunca em formações puras, possivelmente pelos ataques severos da broca-do-cedro e pela necessidade de luz para desenvolver-se, dependendo, portanto, da formação de clareiras. As principais regiões fitoecológicas de ocorrência são: Floresta Ombrófila Densa (Floresta Atlântica e Floresta Amazônica), Floresta Ombrófila Mista (Floresta com Araucária), Floresta Estacional Semidecidual e Floresta Estacional Decidual.

O cedro é uma planta hermafrodita, porém, a fecundação é cruzada e o mecanismo que favorece a alogamia é o amadurecimento das flores femininas e masculinas em períodos distintos. A polinização é feita possivelmente por mariposas^[1] e abelhas^[2].

Segundo Carvalho^[3], o cedro (*Cedrella fissilis*) é uma espécie rara, que se desenvolve no interior da floresta primária, regenerando-se principalmente em clareiras. É uma espécie considerada madeira de lei, de grande valor econômico, contudo, em crescente risco de extinção, o que causa, além de preocupações, a necessidade de se estabelecerem plantios e explorações racionais.

Os estudos morfológicos de frutos, sementes, plântulas e mudas são essenciais para o reconhecimento das espécies em campo, estudos de recuperação de áreas degradadas e catalogação de espécies, porque possibilita uma identificação imediata e segura no campo. A falta de pesquisas nesta área dificulta estudos relacionados à regeneração natural, atividades silviculturais e preservação de espécies que correm risco de extinção^[4].

Uma das maiores dificuldades encontradas pelos estudiosos de plantas silvestres é a carência de informações relacionadas à identificação das espécies, uma vez que nem sempre se encontra material

botânico identificado disponível^[6]. Assim, este trabalho teve como objetivo fazer a caracterização dendrológica da *Cedrella fissilis* (Cedro), no município de Uruçuca - BA.

Material e Métodos

Descrição da área de estudo

Sobre o local visitado, O *Campus* Uruçuca originou-se da antiga Escola Média de Agropecuária Regional da Comissão Executiva do Plano da Lavoura Cacaueira (CEPLAC), a EMARC – Uruçuca, fundada em maio de 1965. Ao longo de sua história, essa unidade de ensino profissional desenvolveu diferentes projetos, desde a Estação Experimental, criada em 1923, sendo o primeiro centro de pesquisa de cacau do mundo, passando a Escola de capatazes e depois, em 1965, a Escola Média de Agropecuária Regional da Ceplac (EMARC), fortalecendo sua vocação para a formação de profissionais da região cacaueira Baiana.

A matinha é uma Reserva Ecológica, situada no Instituto Federal, *Campus* Uruçuca - BA. Esta reserva conta com uma grande diversidade de espécies florestais, contribuindo assim com a preservação dos recursos hídricos, cobertura do solo e serviços ecossistêmicos.

A descrição dendrológica da espécie arbórea Baseou-se em ida a campo para coleta de dados da espécie. Foram feitas as medidas de CAP (Circunferência Altura do Peito), (**FIGURA 1**). Isto é, utilizou-se uma fita diamétrica para medir a circunferência a altura do peito (1,30 m) para, posteriormente, calcular o DAP (Diâmetro Altura do Peito), onde o valor CAP foi dividido por Pi (3,14), obtendo assim o Diâmetro Altura do Peito.

Para caracterização da espécie foi identificado um indivíduo adulto (**FIGURA 2 A e B**), com características morfológicas apresentando bom estado de conservação. A árvore foi georreferenciada com as seguintes coordenadas: 14° 36' 6,515" S e 39° 16' 32,021" W.

FIGURA 1: Medição CAP em *Cedrella fissilis*.

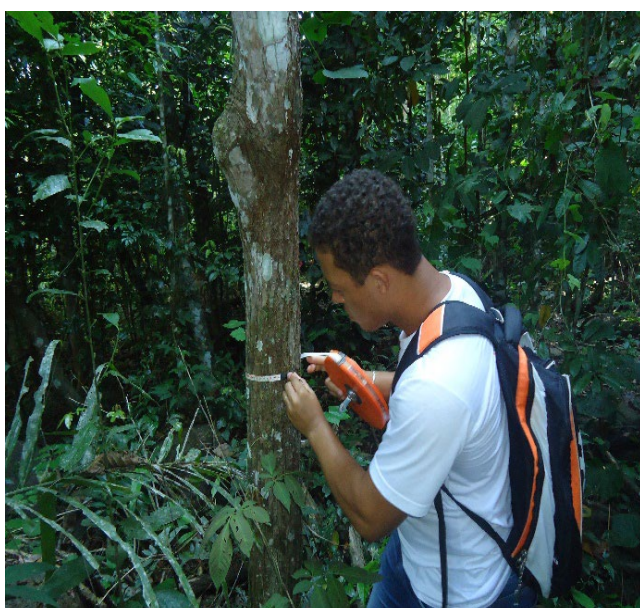


FIGURA 2: A) Indivíduo adulto, com aproximadamente 12 metros.



FIGURA 2: B) Indivíduo adulto, com aproximadamente 12 metros.



Resultados e Discussão

Características Dendrológicas

Nome vulgar ou popular: acaiacá, cedrinho, cedro-amarelo, cedro-batata, cedro-branco, cedro-rosado, cedro-do-rio, cedro-cetim, cedro-rosa, cedro-roxo, cedro-verdadeiro, cedro-vermelho, cedro-da-bahia, cedro-da-várzea, entre outros.

Nome científico: *Cedrella fissilis* Vellozo

Sinonímia botânica: *Cedrella brasiliensis* Adr. Jussieu; *C. brunellioides* Rusby; *C. huberi* Ducke; *C. macrocarpa* Ducke; *C. regnelli* C. de Candolle; *C. tubiflora* Berton

Família: Meliaceae

Local: Reserva ecológica (matinha) IFBAIANO, Campus Uruçuca.

Descrição dendrológica da espécie

Árvore com aproximadamente 12 m de altura, apresentando CAP 0,47 m e DAP 0,15 m. A *Cedrella fissilis* apresentou uma quantidade significativa de serapilheira, raízes grossas e folhas. A copa é alta e em forma de corimbo, o que a torna muito típica.

As folhas são compostas, medindo entre 25 a 45 cm, muito variáveis quanto à forma, com 8 a 30 pares de folíolos oblongo-lanceolados a oval-lanceolados^[6].

As flores são brancas, com tons levemente esverdeados e ápice rosado; também são pequenas, agrupadas em tirso axilares de 30 cm, na média, sendo que as masculinas são mais alongadas que as femininas.

Os frutos são cápsulas em forma de pera, deiscentes, sendo que parte dos carpelos permanece no eixo do fruto após a deiscência. Os frutos apresentam cinco valvas longitudinais (que se abrem por ocasião da deiscência), lenhosas, ásperas, de coloração marrom, com lenticelas claras e alojam de 30 a 100 sementes viáveis.

As sementes são aladas, de coloração bege a castanho-avermelhada e apresentam dimensões de até 35 mm de comprimento por 15 mm de largura. Da madeira do cedro extrai-se óleo essencial com perfume semelhante ao cedro-do-líbano. Verifica-se também a presença de substâncias tanantes na casca e no lenho.

O chá das cascas do cedro é utilizado, na medicina popular, como tônico fortificante, adstringente, febrífugo, no combate às disenterias e artrite.

Conclusão

A caracterização dendrológica do indivíduo serviu para demonstrar uma espécie de bastante utilização medicinal e ecológica, apresentando também uma planta bem nutrida através da ciclagem de nutrientes presentes na reserva ecológica.

Referências

1. Morellato LPC. **Estudo da fenologia de árvores, arbustos e lianas de uma floresta semidecídua no sudeste do Brasil**. Campinas. 1991. 176 f. Tese de Doutorado [Instituto de Biologia] - Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, 1991. [https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFSC_239f82bfb31be81573c38739ba8e0d54/Details].
2. Steinbach F, Longo AN. Lista preliminar das espécies da flora apícola nativa da Fazenda Faxinal. **Rev Inst Florestal**. 1992; 4(1): 347-349. Anais do 2º Congresso Nacional sobre Essências Nativas, São Paulo. [https://smastr16.blob.core.windows.net/inflorestal/infref/RIF4-2/RIF4-2_347-349.pdf].
3. Carvalho PER. Espécies florestais brasileiras: **recomendações silviculturais, potencialidades e uso da madeira**. Brasília: Serviço de Produção de Informação: CNPF/Embrapa. 1994; 640p.
4. Barretto SSB, Ferreira RA. Aspectos morfológicos de frutos, sementes, plântulas e mudas de leguminosae mimosoideae: *Anadenanthera colubrina* (vellozo) brenan e *Enterolobium contortisiliquum* (vellozo) morong. **Rev Bras Sem**. 2011; 33: 223-232. [<https://doi.org/10.1590/S0101-31222011000200004>].
5. Amaro MS, Filho SM, Guimarães RM, Teófilo EM. Morfologia de frutos, sementes e de plântulas de Janaguba (*Himatanthus drasticus* (MART.) Plumel. (Apocynaceae). **Rev Bras Sem**. 2006; 28(1): 63-71. [<https://doi.org/10.1590/S0101-31222006000100009>].
6. Lorenzi H. Árvores brasileiras: **manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. Nova Odessa: Plantarum. 1992; 352p.

Histórico do artigo | Submissão: 04/09/2019 | Aceite: 10/04/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Nascimento LS. Caracterização dendrológica de *Cedrella fissilis* Vell. (Meliaceae), na cidade de Uruçuca – BA. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 163-168. e-ISSN 2446-4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/841>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Comparison of the effects of aqueous extract of *Sida cordifolia* L. and 5-fluorouracil in colon carcinogenesis induced by 1,2- dimethylhydrazine on Wistar rats

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1085>

Cruz, Filipe Jonas Federico da^{1*}; Souza, Daniel Ferreira Almeida de²; Anjos, Samila Fernandes dos Santos³; Barbosa, Ana Paula Fernandes⁴; Marques, Juliana Pedrosa de Holanda⁴; Santana, Antônio Euzébio Goulart⁴; Moreira, Magna Suzana Alexandre⁴; Jucá, Mario Jorge⁴; Barros, Svetlana Maria Wanderley de⁵.

¹Federal University of Sergipe (UFS), Postgraduate Program in Biotechnology Renorbio, Avenida Marechal Rondon Jardim, s/n, Rosa Elze, São Cristóvão, CEP 49100-000, SE, Brazil.

²Emergency Hospital of Sergipe, Avenida Presidente Tancredo Neves, 7501, Capucho, CEP 49095-000, Aracaju, SE, Brazil.

³Women's Hospital, Avenida Comendador Leão, 1213, Poço, CEP 57025-000, Maceió, AL, Brazil.

⁴Federal University of Alagoas (UFAL), Faculty of Medicine, Avenida Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, CEP 5707-290, Maceió, AL, Brazil.

⁵State University of Health Sciences of Alagoas, Rua Dr. Jorge de Lima, 113, Trapiche da Barra, CEP 57010-300, Maceió, AL, Brazil.

*Correspondência: filipe.joans@gmail.com.

Abstract

Search for new therapeutic agents and alternative strategies for chemoprevention of colorectal cancer is needed to reduce morbidity and mortality resulting from this disease. This study aimed to compare the effect of aqueous extract of *Sida cordifolia* L. and 5- fluorouracil (5-FU) on colon carcinogenesis induced by 1,2- dimethylhydrazine (1,2-DMH). The extract reduced the frequency of aberrant crypts regarding to the positive control, but there was no significant difference among the positive control animals, those who received the extract and those receiving standard anticancer drug. Thus, the aqueous extract of *Sida cordifolia* L. 800 mg/kg showed no statistical impact on carcinogenesis in animal models, but showed a significant anti-inflammatory effect on the colon mucosa.

Keywords: Colorectal cancer. Chemoprevention. *Sida cordifolia* L.. Aberrant crypt. 1,2-dymethylhydrazine.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a health problem that affects people all over the globe. It has an annual incidence of approximately 1 million cases and over 500,000 fatal cases per year^[1]. The risk of colorectal cancer varies considerably from one country to another, and even within a country. Its highest rates occur in the most developed continents^[1,2]. Perceptible differences in its incidence around the world led to the hypothesis that these variations could be explained in general by environmental influences, related to changes in lifestyles

such as high consumption of animal fat, as well as the influence of genetic factors^[2]. In Brazil, according to the report from Instituto Nacional do Câncer (INCA), there were an estimative of 41,010 new cases of colorectal cancer in 2020, of which 20,540 in men and 20,470 in women^[3]. In 2019, data from *Sistema de Informação de Mortalidade* (SIM) revealed 20,578 fatal cases^[4]. About 70% of colon cancer patients are over 65 years of age and the disease is rare for ages under 45^[5].

Sida cordifolia L. is a medicinal herb widely used in Indian Ayurvedic medicine to treat diseases such as asthma, chronic dysentery and gonorrhea^[6]. In its phytochemistry, there are compounds such as asparagine, tryptophan, alkaloids (ephedrine – sympathomimetics, hypaphorine, vasicine, vasicinone, vasicinol – bronchodilator), phytosterols, mucin, rutin and potassium nitrate^[7,8]. Analgesic, anti-bacterial, anti-inflammatory, hypoglycemic and hepatoprotective effects have also been reported in several studies^[9,10]. In Brazil, it is used mainly as a natural anti-inflammatory^[11].

Studies on anti-tumor effects are still scarce, although there have been positive results. *Sida cordifolia* L. is a component of PADMA-28, a Tibetan herbal preparation used as a T cells antiproliferative agent in lymphoblastic leukemia. PADMA-28 seems to have an effect in apoptosis induction, blocking cells in G1 phase and fragmenting poly-ADP-ribose-polymerase^[12]. One of the constituents of *Sida cordifolia* L. (cryptolepine, an alkaloid) was identified in a screening on p21-inducing compounds (a tumor suppressor gene). Cryptolepine was isolated and used in osteosarcoma and colon cells, which were wild and knockout for p21. After evaluation the antiproliferative effect of the substance in these two conditions, a decrease of 47% and 12%, respectively, was observed in cell viability, which revealed the potential of the derivative of *Sida cordifolia* L.^[13].

The purpose of this study is to compare the antiproliferative action of 5-fluorouracil (5-FU) with an herbal extract of *Sida cordifolia* L. on colon carcinogenesis in rats. It is a search for an alternative treatment or chemoprevention for colorectal cancer.

Material and Methods

The species of *Sida cordifolia* L. (white mallow) were collected in the city of Lagarto – Sergipe, in a thorp called Sobrado (close to the coordinates -10,95929; -37,62183), and were identified as ASE 36.306 in the herbarium of the Federal University of Sergipe. The study was approved by Animals Research Ethics Committee of the Federal University of Alagoas (CEUA/UFAL), in August 2014, with registration 024/2014.

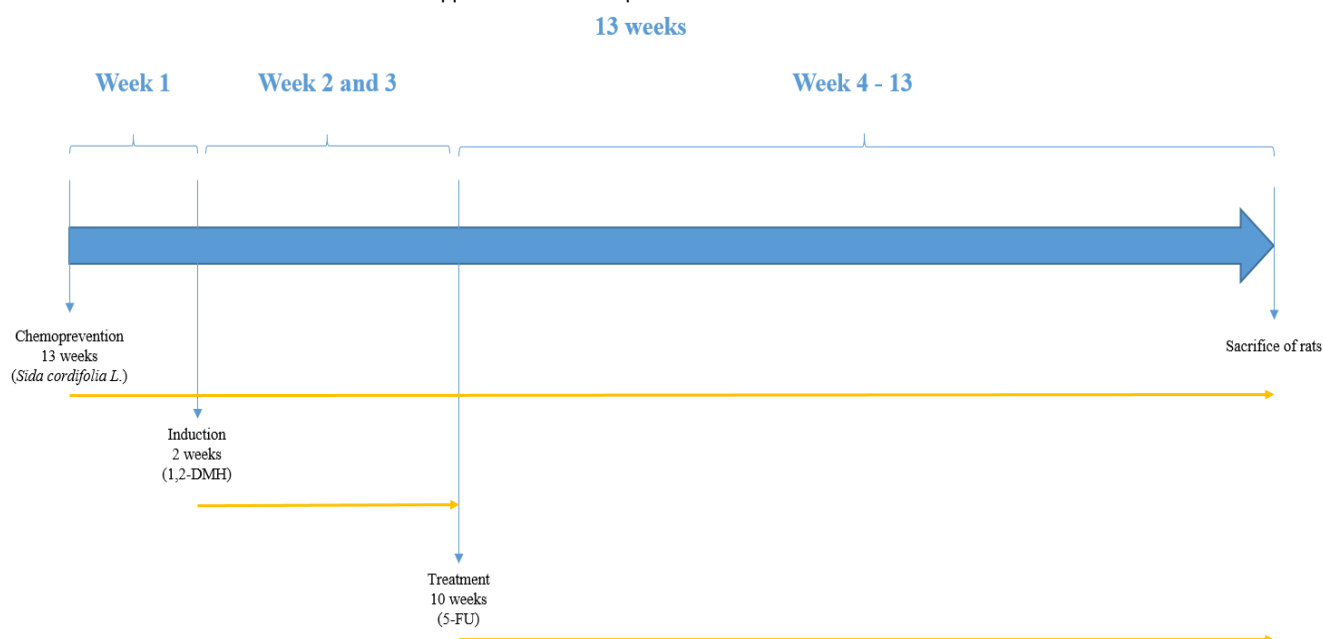
Preparation of the aqueous extract of *Sida cordifolia* L.

We collected a sample of 4,5 kg of white mallow. The material was exposed to the sun for drying for 15 days. After drying, it was mashed without detaching the plant structures. The whole processed material was extracted by placing 12 L of heated distilled water and filtered through filter paper sheets. We shared the solution in fractional volumes of 250 mL into 7 glass vials. Lyophilization at 3000 rotations per minute was performed intermittently, starting at 8 am and ending at 7 pm daily for 3 weeks. The solid residues were scraped from the freeze-drying vials, obtaining a yield of 112 g of aqueous extract. The extract was diluted in distilled water to reach a solution of 120 mg/mL. It was administered to rats at a dosage of 800 mg/kg, via gavage, as a chemoprevention protocol.

Experiment protocol

Fifteen 5 to 6-week old Wistar rats were tested, weighing between 200 and 240 g. They were divided into three groups distributed in three boxes and treated for 13 weeks (**FIGURE 1**). The 3 groups were: Box I (5 rats receiving induction and treatment); Box II (5 rats receiving only induction and placebo); Box III (5 rats receiving chemoprevention and induction). All subjects were submitted to a 12h/12h light/dark cycle and were fed with standard food and water *ad libitum*^[14,15].

FIGURE 1: Characterization of time applied in the techniques used in rats over 13 weeks.



Techniques used in the study: chemoprevention - administration of 800 mg/kg of the aqueous extract of lyophilized *Sida cordifolia* L., via gavage; induction - administration of 4 doses of 1,2- dimethylhydrazine, intraperitoneally, 2 doses per week; treatment – weekly intraperitoneal administration of 50 mg/kg of 5-fluorouracil.

The induction of aberrant crypt foci (ACF) in the colonic mucosa was achieved by the administration of 30 mg/kg of 1,2-DMH e intraperitoneally twice a week for 2 weeks^[16]. After 13 weeks of experimentation, the animals in the 3 groups were sacrificed. The colon was removed by laparotomy with a median xiphopubic incision, opened at anti-mesocolic border and washed with saline solution. The samples were stored in tubes with 10% buffered formalin solution. The specimen was sent to anatomopathological analysis for identification and quantification of ACFs.

Statistical analysis

The results were subjected to statistical analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test using SPSS software (version 15.0).

Results and Discussion

Number of aberrant crypt foci per group

Frequency of aberrant crypt foci per colon segment

Aberrant crypts are initial pre-malignant lesions of the colon mucosa, which can be induced in the large intestine of rodents by chemical carcinogenesis^[17]. 1,2-DMH is a potent carcinogenic for the formation of dysplasia and even neoplasia, depending on exposure time according to previous studies^[18]. These are lesions present in Kirsten rat sarcoma oncogene (KRAS) and adenomatous polyposis coli (APC) mutations, altering the structure of the crypt. They can be atypical/hyperplastic, in cases in wich there is an increase in the number of cells per aberrant crypt compared to typical glands, and dysplastic in varyng degrees, when they present hypochromic, pleomorphic and elongated nuclei with loss of polarity, stratified or pseudostratified epithelium, lumen dilation to 1,5 times the typical glands and loss of the differentiation of caliciform globet cells^[17,19-21].

All 15 animals survived the total duration of the experiment. Histological analysis demonstrated a greater amount of aberrant crypt foci in the distal segment compared to the proximal segment, representing approximately 75% of the lesions found (**FIGURES 2, 3 and 4**). The amount of aberrant crypt was greater in the distal segment of the colonic mucosa of rats in comparison to the proximal segment, as shown by studies with Kenaf and Gynura extracts^[14,22]. This lesion distribution is also compatible with data that showing that 70% of colon tumors in humans are distally located in rectum and sigmoid regions^[23].

FIGURE 2: Distribution of the number of ACFs per colon segment.

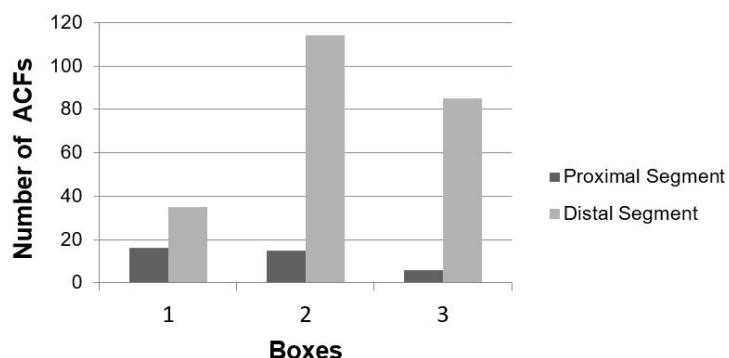


FIGURE 3: Photomicrograph of ACFs in the distal segment of the subjects in box 3.

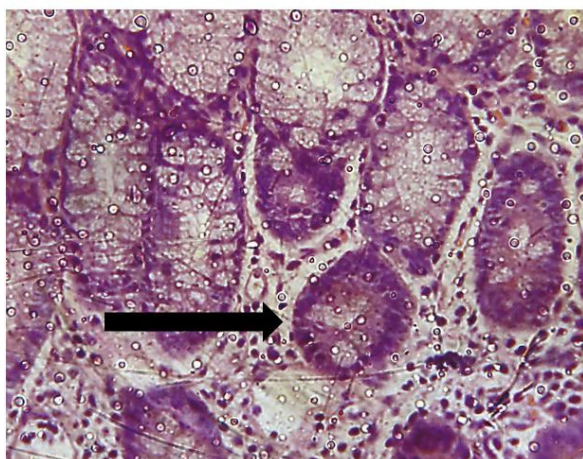


FIGURE 4: Photomicrograph of ACFs in the distal segment of the subjects in box 1



There was a reduction in the absolute total amount of colonic crypt in the groups treated with 5-FU (Box I - 69%) and with the extract of *Sida cordifolia* L. (Box III - 25%) compared to the positive control group (Box II) (TABLE 1). The 69% reduction of crypt incidence in Box I compared to Box II ($p=0,056$) suggests the well-known antiproliferative effect of 5-FU as a drug used in chemotherapy treatment for colorectal cancer. The 25% reduction of crypts in the Box III (treated with the extract) was not associated with the significant variation of results in relation to the positive control group (Box II; $p=0.26$). Thus, although there were positive results with the extract *in vitro*, regarding the proliferation of neoplastic cells^[24,25], this was not verified *in vivo* with the 800 mg/kg dosage used in this study's methodology.

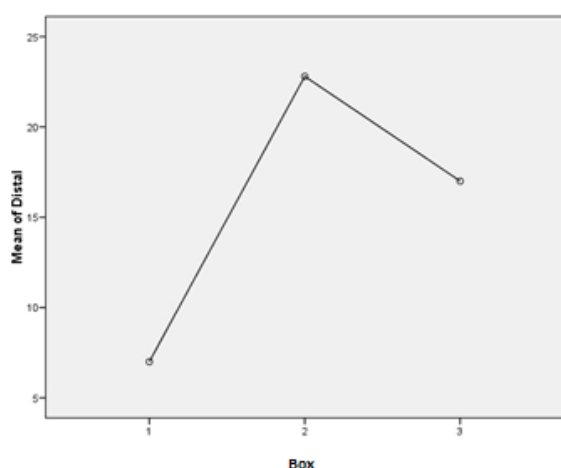
TABLE 1: Frequency of ACFs in the proximal and distal regions of the subjects' colon.

	Proximal	Distal	Total
G I	16	35	51
G II	15	114	129
G III	6	85	91

Comparison of the number of ACFs among the groups

Statistical analysis of the distal segments of the subjects in all 3 boxes have shown results close to the 95% confidence interval ($p=0.06$). The graph below (FIGURE 5) depicts this segment revealing a greater number of lesions in the positive control group compared to the other groups. A lower incidence of crypts was observed in the group treated with 5- FU compared to the groups that received aqueous extract of *Sida cordifolia* L. For the other groups, data on the number of ACFs was not sufficient to make a statistically significant comparative analysis.

FIGURE 5: Distribution of the mean number of ACFs in the distal segment of the subjects.



Body and liver weight of animals

The body weight of all animals increased during the 13 weeks of experimentation. The rats treated with the aqueous extract had a steadier growth during the time of exposure (**FIGURES 6, 7 and 8**). Less weight variation and a more regular growth rate throughout 13 weeks in group III can be related to metabolic effects associated with the extract of *Sida cordifolia* L., such as hypoglycemia and stimulated release of insulin by pancreatic beta cells^[9].

FIGURE 6: Body weight of the animals in Box I.

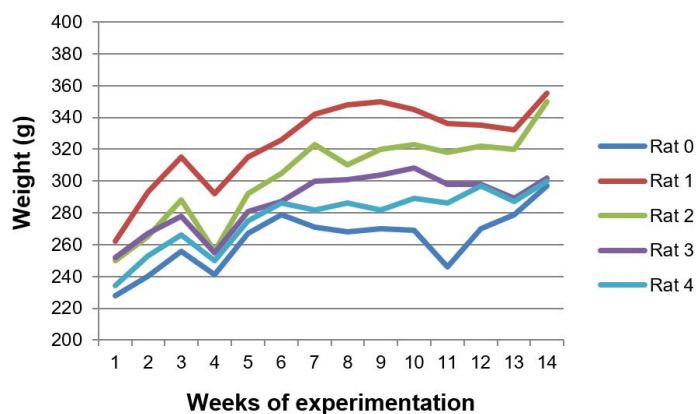


FIGURE 7: Body weight of the animals in Box II.

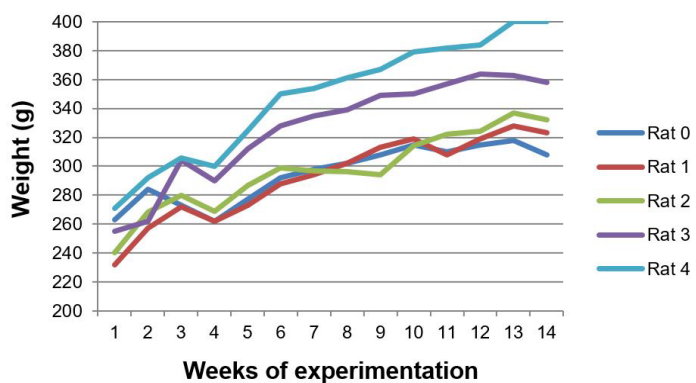
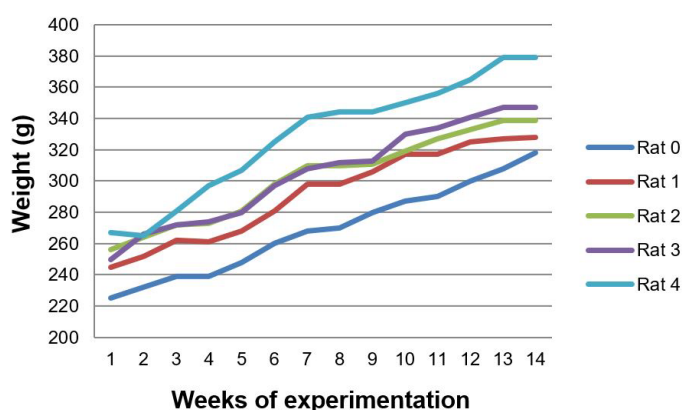


FIGURE 8: Body weight of the animals in Box III.



The three groups differed significantly in terms of liver weight ($p=0,012$). The liver weight of the animals treated with aqueous extract of *Sida cordifolia* L. was lower than those that received only 1,2-DMH associated with 5-FU ($p=0,009$) (FIGURE 9 and 10). Silva *et al.* [11] demonstrated a dose-dependent liver regeneration after hepatectomy when administrated alcoholic extract of *Sida cordifolia* L., revealing the species' hepatoprotection characteristic. Mallikarjuna *et al.* [26] demonstrated a reduction in serum levels of transaminases with increasing doses of aqueous extract of *Sida cordifolia* L. Such an effect may be suggested in our study by this reduction of hepatic weight among the subjects of group III compared to groups I and II, with a significant difference between the animals that received the extract and those that received the 5-FU-associated carcinogen ($p=0,009$).

FIGURE 9: Weight in grams of the livers of the Wistar rats.

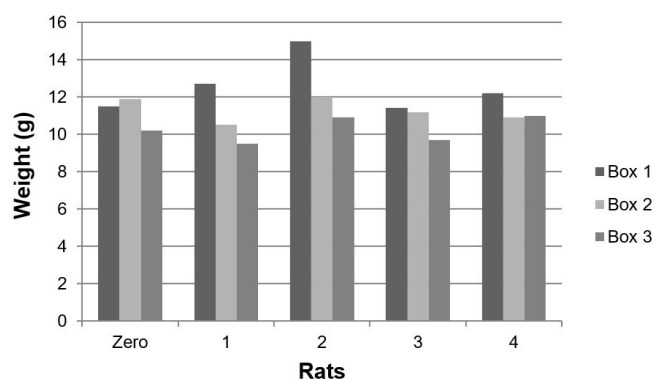
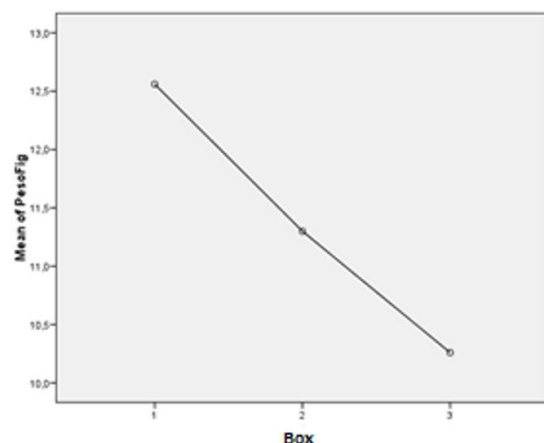


FIGURE 10: Distribution of the mean liver weights of the Wistar rats ($p=0,009$)



Colonic mucosa inflammation

The colon mucosa of the subjects in all three groups receiving 1,2-DMH presented an infiltration of inflammatory cells, with lymphoid clusters, fibroblast proliferation and reactive lymph nodes. The histological findings of the subjects treated with aqueous extract were much less infiltrated by inflammatory cells and presented less proliferation of fibroblasts (**FIGURES 11, 12 and 13**). The anti-inflammatory effect of the extract of *Sida cordifolia* L. is described in many previous studies^[6,9,11] involving paw edema^[9,27,28] and an evaluation of the reduction of free radicals^[26], as well as its contractile effect on the vascular system by alpha-adrenergic stimulation^[29]. The presence of specific alkaloids and ephedrine is related to this bioactivity. This study showed a reduction of inflammatory activity in the colitis induced by the carcinogen 1,2-DMH administered intraperitoneally, given the noticeable decrease in inflammatory cell infiltration in the colon mucosa of subjects of group III in comparison to groups II and I, along with a minor proliferation of fibroblasts also in the group that received the aqueous extract of *Sida cordifolia* L. by gavage.

FIGURE 11: Photomicrograph of a proximal segment of the colon of animals in Box I, which received 1,2-dimethylhydrazine and 5-fluorouracil.

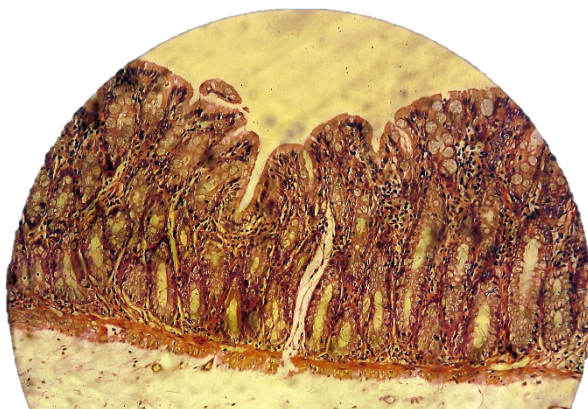
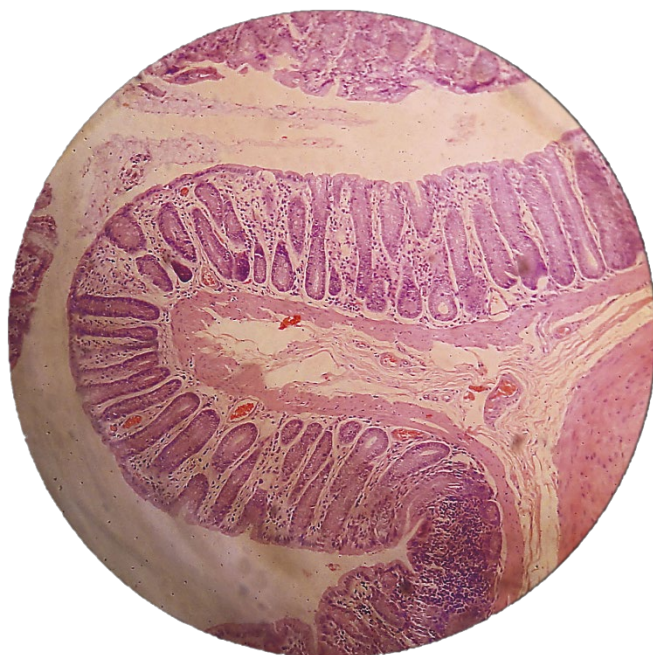


FIGURE 12: Photomicrograph of a distal segment of the colon of animals in Box II, which received 1,2- dimethylhydrazine.



FIGURE 13: Photomicrograph of a distal segment of the colon of animals in Box III, which received 1,2- dimethylhydrazine + aqueous extract of *Sida cordifolia* L.



Conclusion

Although one of the elements of the aqueous extract of *Sida cordifolia* L. – cryptolepine - reduces the amount of neoplastic clones in osteosarcoma and colon cells *in vitro*, and the evidence of its anticancer effect on hepatomas^[30], in our study 800mg/kg of aqueous extract did not significantly reduce the number of aberrant crypts in the colon mucosa of rats with lesions induced by the administration of 1,2-DMH when compared to the positive control group. On the other hand, the results of the study have strengthened the evidence on hepatoprotection due to a significant decrease in liver weight compared to another experimental group, as well as its natural anti-inflammatory effect on carcinogen-induced colitis.

Acknowledgments

We would like to thank the professors PhD Emiliano Barreto and Salete Smariotto for making the Celular Biology Laboratory available for this study, and to the undergraduate and PhD candidates at Celular Biology Laboratory and Natural Resources Research Laboratory, who provided us with technical support in their respective laboratories. We would also like to thank Maria Auxiliadora Andrade, who collected samples of *Sida cordifolia* L. *in loco*.

References

1. World Gastroenterology Organisation, International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines. **Colon cancer screening** [Internet].2007. 18p [Cited 2015 Ago 12] Available from: [\[https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/colorectal-cancer-screening-english-2007.pdf\]](https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/colorectal-cancer-screening-english-2007.pdf).

2. Suzuki R, Kohno H, Sugie S, Tanaka T. Sequential observations on the occurrence of preneoplastic and neoplastic lesions in mouse colon treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. **Cancer Sci.** 2004; 95(9): 721–27. [<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03252.x>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15471557/>].
3. Brasil. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa dos casos novos** [Internet]; 2020 [Cited 01 Apr. 2021]. Available from: [<https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>].
4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Vigilância em Saúde; **Sistema de Informações sobre Mortalidade** [Internet]. 2019 [Cited 01 Apr 2021]. Available from: [<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>].
5. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. **Ann Oncol.** 2010; 21(Suppl 5): 70-7. [<https://doi.org/10.1093/annonc/mdq168>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555107/>].
6. Pattar PV, Jayaraj M. Pharmacognostic and phytochemical investigation of *Sida cordifolia* L. - a threatened medicinal herb. **Int J Pharm Pharm Sci.** 2012; 4(1): 114-17. ISSN 0975-1491. [<https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol4Issue1/2882.pdf>].
7. Khurana N, Sharma N, Patil S, Gajbhiye A. Phyto-pharmacological properties of *Sida cordifolia*: a review of folklore use and pharmacological activities. **Asian J Pharm Clin Res.** 2016; 9(Suppl. 2): 52-8. ISSN 2455-3891. [<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9s2.13698>].
8. Martins CA, Campos ML, Irioda AC, Stremel, DP, Trindade AC, Pontarolo R. Anti-Inflammatory effect of *Malva sylvestris*, *Sida cordifolia*, and *Pelargonium graveolens* is related to inhibition of prostanoid production. **Molecules.** 2017; 22(1883): 1-15. [<https://doi.org/10.3390/molecules2211188>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099738/>].
9. Jain A, Choubey S, Singour PK, Raiak H, Pawar RS. *Sida cordifolia* (Linn) – An overview. **J Appl Pharma Sci.** 2011; 1(2): 23-31. [<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-150743>].
10. Venkatachalam D, Sebastian AC, Anu VB, Mathew C, Leon D, Thomas J *et al.* Investigation of pharmacognostical and preliminary phytochemical characters of *Sida cordifolia*. **Int J of Res Pharm Pharm Sci.** 2019; 4(3): 35-9. ISSN 2455-698X. [<https://www.researchgate.net/publication/333675820>].
11. Silva RL, Melo GB, Melo VA, Antonioli AR, Michellone PRT, Zucoloto S *et al.* Effect of the aqueous extract of *Sida cordifolia* on liver regeneration after partial hepatectomy. **Acta Cir Bras.** 2006; 21(1): 37-9. [<https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000700009>].
12. Bams APS, Jenny M, Schwaiger W, Bernhard D, Wrulich OA, Fuchs D *et al.* Apoptosis induced by the Tibetan herbal remedy PADMA 28 in the T-cell- derived lymphocytic leukaemia cell line CEM-C7H2. **J Carcinog.** 2005; 4:15. [<https://doi.org/10.1186/1477-3163-4-15>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138918/>].
13. Matsui T, Sowa Y, Murata H, Takagi K, Nakanishi R, Aoki S *et al.* The plant alkaloid cryptolepine induces p21^{WAF1/CIP1} and cell cycle arrest in a human osteosarcoma cell line. **Int J Oncol.** 2007; 31(4): 915-22. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786325/>].
14. Shwter AN, Abdullah NA, Alshawsh MA, Alsalahi A, Hajrezaei M, Almaqrami AA *et al.* Chemoprevention of colonic aberrant crypt foci by *Gynura procubens* in rats. **J Ethnopharmacol.** 2014; 151(3): 1194-201. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.044>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393787/>].
15. Ismail M, Ghafar SA, Yazan LS, Tahir PM. Kenaf seed supercritical fluid extract reduces aberrant crypt foci formation in azoxymethane-induced rats. **Exp Toxicol Pathol.** 2012; 64(3): 247-51. [<https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.08.016>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20869858/>].

16. Srimuangwong K, Tocharus C, Suksamrarn A, Chintana PY. Effects of hexahydrocurcumin in combination with 5-fluorouracil on dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. **World J Gastroenterol.** 2012; 18(47): 6951-59. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i47.6951>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23322993/>].
17. Papanikolau A, Wang QS, Papanikolau D, Whiteley HE, Rosenberg DW. Sequential and morphological analyses of aberrant crypt foci formation in mice of differing susceptibility to azoxymethane-induced colon carcinogenesis. **Carcinogenesis.** 2000; 21(8): 1567-72. [<https://doi.org/10.1093/carcin/21.8.1567>].
18. Juca MJ, Bandeira BC, Carvalho DS, Leal AT. Comparative study of 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane on the induction of colorectal cancer in rats. **J Coloproctol.** 2014; 34(3): 167- 73. [<https://doi.org/10.1016/j.jcol.2014.06.003>].
19. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger A. Aberrant crypt foci: a review. **Toxicol Pathol.** 1999; 27(6): 632- 42. [<https://doi.org/10.1177/019262339902700604>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10588543/>].
20. Bird R, Mclean E. Aberrant Crypts: Potential preneoplastic lesions in the murine colon. **Cancer Res.** 1988; 48(21): 6187-92. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3167865/>].
21. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S *et al.* Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. **NEJM.** 1998; 339(18): 1278-84. [<https://doi.org/10.1056/NEJM199810293391803>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9791143/>].
22. Ghafar SAA, Yazan LS, Tahir PM, Ismail M. Kenaf seed supercritical fluid extract reduces aberrant crypt foci formation in azoxymethane-induced rats. **Exp Toxicol Pathol.** 2012; 64: 247-51. [<https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.08.016>].
23. Herfindal ET, Helms RA, Quan DJ. **Textbook of therapeutics: drug and disease management.** 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
24. Galal A, Raman V, Khan IA. *Sida cordifolia*, a traditional herb in modern perspective – a review. **Curr Tradit Med.** 2015; 1(1): 5-17. [<https://doi.org/10.2174/2215083801666141226215639>].
25. Buthkar PM, Suganthi V, Buthkar MV, Kothai R. *In vitro* antiproliferative activity of ethanolic extract of *Sida cordifolia* Linn against various cancer cell lines. **Al Ameen J Med Sci.** 2020; 13(4): 234-41. ISSN 0974-1143. [<https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20210006604>].
26. Mallikarjuna G, Prabakharan V, Sree LK. Pharmacological activities of *Sida cordifolia*: a review. **IJPT** 2013; 4(5): 315-21.
27. Sutradhar RK, Ahmad M, Bachar SC, Saha A, Guha SK, Rahman AM. Bioactive alkaloid of *Sida cordifolia* Linn. with analgesic and anti-inflammatory activities. **IJPT.** 2006; 5 (2): 175-8. [<https://www.researchgate.net/publication/43561262>].
28. Franzotti EM, Santos CV, Rodrigues HM, Mourão RH, Andrade MR, Antonioli AR. Anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *Sida cordifolia* L. (Malva Branca). **J Ethnopharm.** 2000; 72(1-2): 273-78. [[https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00205-1](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00205-1)] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10967481/>].
29. Santos MRV, Moreira IJA, Filho JMB, Medeiros IA. Contractile effect of hydroalcoholic extract of *Sida cordifolia* L. leaves in rat aorta. **Scientia Plena.** 2013; 9(12): 1-6. [<https://www.scientiaplena.org.br/sp/article/view/1585>].
30. Mallikarjuna G, Reddy VJS, Prabakharan V. Evaluation of anticancer activity of *Sida cordifolia* L. against aflatoxin B1 induced hepatocellular carcinoma. **Int J Pharm Sci Rev Res.** 2013; 23(2): 126-32. ISSN 0976 – 044X. [<https://www.researchgate.net/publication/286221617>].

Histórico do artigo | Submissão: 31/08/2020 | **Aceite:** 17/05/2021 | **Publicação:** 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Cruz FJF, Souza DFA, Anjos SFS, Barbosa APF *et al.* Comparison of the effects of aqueous extract of *Sida cordifolia* L. and 5-fluorouracil in colon carcinogenesis induced by 1,2- dimethylhydrazine on Wistar rats. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 169-180. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1085>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Composição química e fator de proteção solar de óleos essenciais das folhas de espécies de *Ocimum*

Chemical composition and sun protection factor of essential oils from the leaves of *Ocimum* species

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1177>

Cavalcante, Nathalie Barbosa¹; Piva, Raul Cremonezi²; Castro, Thiago Luis Aguayo de¹; Cardoso, Claudia Andrea Lima^{3*}.

¹Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS), Curso de Química Industrial, Cidade Universitária de Dourados, CEP: 79804-970, Dourados, MS, Brasil.

²Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), Departamento de Química, Rodovia Ithau, km 12, Cidade Universitária, CEP 79804-970. Dourados, MS, Brasil.

³Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS), Centro de Estudos em Recursos Naturais, Rodovia Ithau, km 12, Cidade Universitária, CEP 79804-970, Dourados, MS, Brasil.

*Correspondência: claudia@uems.br.

Resumo

Espécies do gênero *Ocimum*, também conhecidas como manjerição e/ou alfavaca, são utilizadas para a prevenção de diversas enfermidades, como temperos culinários e aromatizantes. Neste estudo, três espécies deste gênero foram avaliadas quanto à composição química e o fator de proteção solar (FPS) dos óleos essenciais extraídos das folhas das espécies *Ocimum basilicum* L., *Ocimum gratissimum* L. e *Ocimum kilimandscharicum* Güerke. A extração dos óleos essenciais foi realizada por meio da hidrodestilação, a identificação das substâncias por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas e o FPS e atividade antioxidante por métodos espectrofotométricos. De acordo com os resultados foi possível identificar dezesseis substâncias em *O. basilicum*, sendo linalol (64,15%) a majoritária. Em *O. gratissimum* foram identificadas vinte e duas substâncias sendo o eugenol (30,92%) a substância majoritária e para a espécie *O. kilimandscharicum* foram identificadas vinte e três substâncias sendo que o E-cinamato de metila (42,20%) apresentou maior abundância. O maior valor de FPS foi 2,28 para *O. killimandscharicum*, justificando sua incorporação em formulações multifuncionais.

Palavras-chave: *Ocimum basilicum* Linn. *Ocimum gratissimum* Linn. *Ocimum kilimandscharicum* Guerke. Óleo essencial. Fator de proteção solar.

Abstract

Species of the genus *Ocimum*, also known as basil, are used to prevent various diseases, such as culinary and flavoring spices. In this study, three species of this genus were evaluated for chemical composition and sun protection factor (SPF) of essential oils extracted from the leaves of *Ocimum basilicum* L., *Ocimum*

gratissimum L. and *Ocimum kilimandscharicum* Gürke. The extraction of essential oils was carried out by means of hydrodistillation, the identification of the substances was carried out by gas chromatography coupled with mass spectrometry and the SPF by spectrophotometry. According to the results, it was possible to identify sixteen substances in *O. basilicum*, with linalool (64.15%) as the majority. Twenty-two substances were identified in *O. gratissimum*, with eugenol (30.92%) being the majority substance, and for the species *O. kilimandscharicum*, twenty-three substances were identified, of which methyl E-cinnamate (42.20%) presented greater abundance. The highest SPF value was 2.28 for *O. kilimandscharicum*, justifying its incorporation in multifunctional formulations.

Keywords: *Ocimum basilicum* Linn. *Ocimum gratissimum* Linn. *Ocimum kilimandscharicum* Guerke. Essential oil . Sun protection factor.

Introdução

Em 2020 foram registrados 176.930 casos de câncer de pele no Brasil, com 2.616 mortes registradas^[1]. A formação do câncer está associada a fatores genéticos e ambientais, principalmente a fotoexposição excessiva cumulativa^[2]. Uma alternativa para a redução da exposição à radiação solar é o uso de fotoprotetores químicos e/ou físicos, podendo ser incorporado em cosméticos para elaboração de produtos multifuncionais^[3].

A busca por produtos naturais vem crescendo, associado a crescente preocupação ambiental e pela busca de produtos de origem totalmente ou parcialmente vegetal, culminando na exigência dos consumidores de produtos sustentáveis^[4]. Dentro deste contexto, alternativas vegetais vêm sendo pesquisadas para os protetores solares e cosméticos fotoprotetores, já que algumas substâncias orgânicas provenientes de plantas podem atuar como filtros solares químicos, devido a sua capacidade de absorver a radiação UV^[5].

Simultaneamente, os óleos essenciais estão sendo utilizados em cosméticos como emolientes para a pele, condicionadores de cabelo, aromatizante e para atuar na elasticidade da pele^[6], podendo agir como agentes fotoprotetores para elaboração de produtos multifuncionais, devido a sua composição química^[7]. Os constituintes dos óleos essenciais podem variar com a espécie, assim como consequência adaptativa ao meio de cultivo^[8], podendo apresentar ação fotoprotetora, são exemplos: o óleo essencial de *Pelargonium graveolens* (L.) Herit e *Calendula officinalis* Linn ^[7].

O gênero *Ocimum* (Lamiaceae) apresenta plantas aromáticas que são fontes de óleos essenciais importantes devido aos seus usos em cosméticos, fármacos e na culinária^[9,10].

A espécie *Ocimum gratissimum* L. é um arbusto perene lenhoso perene nativa da África, mas que é cultivada no Brasil e suas folhas são utilizadas popularmente para o tratamento de reumatismo, paralisia, epilepsia e doenças mentais^[8]. O óleo essencial desta espécie apresenta atividade antioxidante^[11], antimicrobacteriana^[11,12] e antifúngica^[13,14]. Este óleo essencial apresenta valor econômico e pode ser separado em três grupos químicos: timol, geraniol e eugenol, sendo este último o mais relevante^[8].

Outra espécie nativa da África encontrada no Brasil é a *Ocimum kilimandscharicum* Gürke, a qual é utilizada popularmente para o tratamento da prisão de ventre, dor abdominal, tosse, sarampo e diarreia^[15]. O óleo essencial desta espécie apresentou atividade antioxidante e anti-inflamatória^[15].

Já *Ocimum basilicum* L. é uma erva anual amplamente distribuída pelo mundo para o tratamento de problemas estomacais e antiespasmódica na medicina popular, havendo uma grande variedade de quimiotipos bem estabelecidos para esta espécie^[16,17]. Seu óleo essencial apresenta grande potencial econômico, sendo produzindo industrialmente em larga escala^[17], sendo identificada atividade antimicrobiana^[16], antinociceptiva^[18] e antioxidante^[19].

Com base no exposto, este estudo teve como objetivo analisar a composição química e o fator de proteção solar dos óleos essenciais extraídos das folhas de *O. gratissimum*, *O. kilimandscharicum* e *O. basilicum*.

Materiais e Métodos

Obtenção do material

As folhas de *O. gratissimum* (**FIGURA 1A**), *O. kilimandscharicum* (**FIGURA 1B**) e *O. basilicum* (**FIGURA 1C**) foram coletadas, em junho de 2018, no Horto de plantas medicinais da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). Foram confirmadas no herbário da UFGD sob numeração 5429, 5430 e 5659, respectivamente. As coletas ocorreram no mesmo dia e horário e foram cadastradas no SISGEN com o N° A055721.

FIGURA 1: Folhas de espécies de *Ocimum*. A) *O. gratissimum*. B) *O. killimandscharicum*. C) *O. basilicum*.



Fonte: Autor (2021).

Extração do óleo essencial

Os óleos essenciais de cada uma das espécies foram obtidos por hidrodestilação em aparelho do tipo Clevenger, sendo que cada espécie teve o seu óleo essencial obtido separadamente. Foram empregados 200 gramas das folhas da planta fresca, as quais foram colocadas em balões volumétricos e adicionados 3000 mL de água e submetidos ao processo de extração por 4 horas.

Análise da composição química por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM).

Os óleos essenciais obtidos foram solubilizados em hexano na concentração de 100 µg/mL e submetidas à análise empregando um cromatógrafo gasoso (GC-2010 Plus, Shimadzu, Kyoto, Japan) acoplado a um espectrômetro de massas (GC-MS Ultra 2010, Shimadzu, Kyoto, Japan). Foi utilizada uma coluna capilar de sílica fundida DB-5 (J and W, Folsom, California, USA) com 30 m de comprimento x 0,25 mm de diâmetro interno x 0,25 µm de espessura de filme. As condições de análise são: rampa de aquecimento com temperatura inicial de 50°C alcançando 280°C à 3°C/minutos permanecendo na temperatura final por 10

minutos. O hélio (99,999%) foi empregado como gás de arraste (1 mL min^{-1}) e as injeções foram de $1 \mu\text{L}$ no modo split 1:20. As temperaturas do injetor, detector e da linha de transferência foram 250°C , 290°C e 290°C , respectivamente. Os parâmetros de varredura do espectrômetro de massas incluíram voltagem de ionização de impacto de elétron de 70 eV, com m/z 45 a 600 e intervalo de varredura de 0.3 segundos.

As identificações das substâncias foram feitas utilizando o índice de retenção calculado (IC) empregando o padrão de alcanos lineares ($\text{C}_7\text{-C}_{40}$, Sigma Aldrich com pureza $\geq 98\%$), além de comparações do IC com os índices da literatura^[20], interpretação dos espectros de massas das amostras e comparação com as bases de dados (NIST21 e WILEY229).

Determinação do fator de proteção solar

Para a determinação do FPS, as amostras de cada um dos óleos essenciais foram preparadas nas concentrações de $20 \mu\text{g mL}^{-1}$, $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $200 \mu\text{g mL}^{-1}$ em etanol 95% e as absorbâncias das soluções foram determinadas na faixa de 290 a 320 nm, com intervalos de 5 nm, utilizando-se etanol 95% como branco segundo o método *in vitro* espectrofotométrico de Mansur *et al.*^[21]. O FPS foi obtido a partir da média aritmética das leituras das triplicatas de amostra.

O cálculo médio do FPS obtido por espectrofotometria em cada leitura, foi executado de acordo com a **Equação 1** preconizada por Mansur *et al.*^[21].

$$\text{Equação 1: } FPS = FC \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda)$$

Onde: FPS= fator de proteção solar; FC= fator de correção (=10), determinado de acordo com dois protetores solares de FPS conhecidos; $EE(\lambda)$ = efeito eritemogênico da radiação de comprimento de onda (λ); $I(\lambda)$ = intensidade da luz solar no comprimento de onda (λ); $Abs(\lambda)$ = leitura espectrofotométrica da absorbância da solução do protetor solar no comprimento de onda (λ).

Resultados e Discussão

Foi possível identificar 19 substâncias para a *O. basilicum* (**FIGURA 2A**), sendo 68,86% monoterpenos, 15,77% sesquiterpenos e 15,15% fenilpropanóides. Entre as substâncias identificadas são majoritárias o eugenol (15,15%), linalol (64,15%) e 1,8-cineol (3,69%) (**TABELA 1**).

Segundo Mith *et al.*^[12], as substâncias majoritárias identificadas a partir do óleo essencial extraídos das folhas de *O. basilicum* foram 1,8-cineol (10,90%), linalol (28,70%) e estragol (44,70%). Porém, no estudo de Venâncio *et al.*^[18], foram identificadas a partir do óleo essencial extraídos das folhas de *O. basilicum* dezesseis substâncias, das quais 1,8-cineol (7,47%) e linalol (69,54%) são majoritárias. Segundo Politeo *et al.*^[19], a substância majoritária encontrada no óleo essencial *O. basilicum* foi o linalol.

Telci *et al.*^[17] analisou diferentes amostras de *O. basilicum*, onde se observou uma variabilidade nos teores das substâncias e identificou os grupos químicos ricos em linalool, cinamato de metila, cinamato de metila/linalool, metil eugenol, citral, metil chavicol e metil chavicol/ citral. Os resultados obtidos (**TABELA 1**) indicam que a amostra apresenta o perfil químico de linalol.

FIGURA 2: Cromatogramas obtidos empregando CG-EM dos óleos essenciais das folhas de A) *O. basilicum*. B) *O. gratissimum*. C) *O. killimandscharicum*.

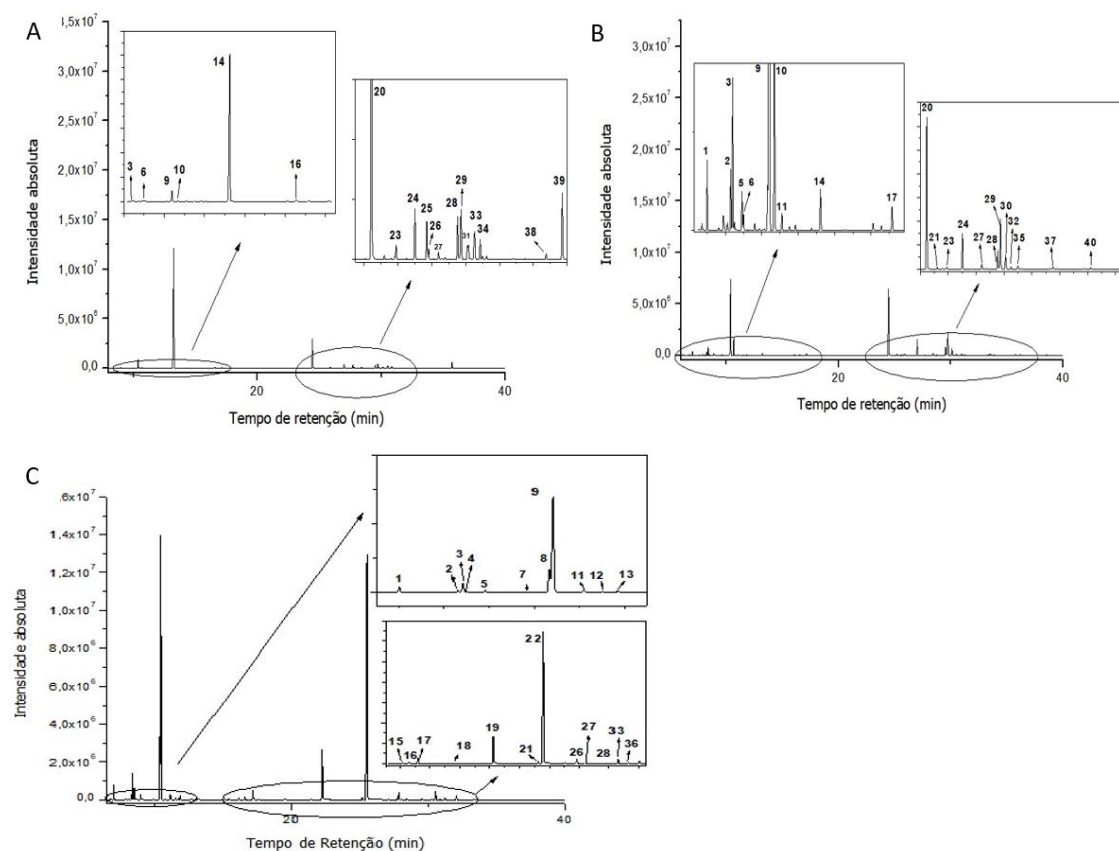


TABELA 1: Composição química dos óleos essenciais das folhas de *O. basilicum* (OB), *O. gratissimum* (OG) e *O. killimandscharicum* (OK).

Nº	TR (min)	IC	IL	Substancia	OB	OG	OK
1	7,045	933	932	α -pineno	-	1,07	1,41
2	8,297	970	969	Sabineno	-	0,96	0,53
3	8,402	974	974	β -pineno	0,16	2,63	2,73
4	8,502	981	980	E-isolimoneno	-	-	0,23
5	8,913	989	988	Mirceno	-	0,65	0,52
6	8,991	995	994	Mesitileno	0,22	0,27	-
7	9,869	1014	1014	α -terpineno	-	-	0,11
8	10,336	1024	1024	Limoneno	-	-	7,33
9	10,399	1026	1026	1,8-cineol	3,69	27,30	30,47
10	10,684	1031	1031	β - Z- Ocimeno	0,28	6,02	-
11	11,110	1044	1044	β - E- Ocimeno	-	0,30	0,58
12	11,539	1054	1054	γ -terpineno	-	-	0,22
13	11,854	1064	1065	Z- hidrato de sabineno	-	-	0,49
14	13,221	1096	1095	Linalol	64,15	0,78	-
15	16,124	1162	1162	δ -terpineol	-	-	0,21
16	16,565	1174	1174	Terpinen-4-ol	0,58	-	0,34
17	17,165	1186	1186	α -terpineol	-	0,50	1,23
18	19,526	1239	1239	Carvona	-	-	0,11
19	22,038	1300	1299	z-cinamato de metila	-	-	7,23
20	24,456	1356	1356	Eugenol	15,15	30,92	-
21	25,223	1373	1373	α -ylangene	-	0,30	0,31
22	25,368	1377	1376	E- cinamato de metila	-	-	42,20
23	25,896	1390	1389	β - Elemeno	0,49	7,10	-

24	27,015	1417	1417	E-cariofileno	2,13	-	-
25	27,707	1432	1432	α -E-bergamoteno	1,58	-	-
26	27,834	1438	1437	α -guaiene	0,42	0,94	0,98
27	28,418	1452	1452	α -humuleno	0,24	3,46	0,19
28	29,545	1484	1484	Germacreno D	1,84	10,37	0,09
29	29,738	1489	1489	β - Selineno	2,28	3,24	-
30	30,113	1496	1496	Viridifloreno	-	-	-
31	30,162	1497	1498	α -salineno	1,15	-	-
32	30,507	1508	1504	Germacreno A	-	0,49	-
33	30,555	1509	1509	α -bulneseno	1,73	-	1,23
34	30,859	1513	1513	Y- cadineno	0,80	-	-
35	31,000	1520	1520	7-epi- α -Selineno	-	0,67	-
36	31,278	1522	1522	δ -cadineno	-	-	0,26
37	33,519	1583	1582	Óxido de cariofileno	-	0,52	-
38	34,741	1616	1618	1,10-di-epi-Cubenol	0,19	-	-
39	35,704	1638	1638	epi- α -Cadinol	2,92	-	-
40	36,216	1652	1652	α -cadinol	-	0,33	-
TI (%)					99,87	99,12	91,46
TN (%)					0,13	0,88	8,54

T_R = Tempo de retenção (min); IC = Índice calculado; IL = Índice da literatura; - = Substâncias não detectadas; TI (%) = total de substâncias identificadas; TN (%) = total de substâncias não identificadas.

Em *O. gratissimum* foram identificadas 22 substâncias (**FIGURA 2B**) das quais 40,21% são monoterpenos, 27,39% sesquiterpenos e 30,92% fenilpropanóides. As substâncias majoritárias das espécies são 1,8-cineol (27,30%), E-cariofileno (7,10%), eugenol (30,92%), β -selineno (10,37%), viridifloreno (3,24%), β -Z-ocimeno (6,02%) e germacreno D (3,43%) (**TABELA 1**).

Segundo Oliveira *et al.* [13], as substâncias majoritárias identificadas a partir do óleo essencial extraídos das folhas de *O. gratissimum* foram 1,8-cineol (23,81%), eugenol (51.84%), β -selineno (8,88%), β -cariofileno (5,79%) e β -ocimeno (3,18%). Ao analisar diversos estudos referentes a óleos essenciais extraídos das folhas de *O. gratissimum*, constatou-se que todos apresentaram a substância eugenol como majoritária [14,22-26], porém também pode-se encontrar cinamato de metila [11] e timol como majoritárias [12].

Segundo Pessoa *et al.* [10], a composição química desta planta pode variar em três grupos químicos distintos: ricos em eugenol, timol ou geraniol, neste sentido a amostra trabalhada (**TABELA 1**) faz parte do grupo químico eugenol.

Foram identificadas 23 substâncias em *O. killimandscharicum* (**FIGURA 2C**), da qual 99,48% são monoterpenos e 2,75% sesquiterpenos. As substâncias majoritárias são E- cinamato de metila (42,20%), z-cinamato de metila (7,23%), 1,8-cineol (30,47%), limoneno (7,33%) e β -pineno (2,73%) (**TABELA 1**).

Lima *et al.* [27] identificaram cânfora, 1,8-cineol e limoneno como substancias majoritárias para este mesmo óleo essencial, além de identificarem que a adubação com estrume de galinha influencia na composição química do óleo. Já foi identificado óleo essencial de *O. killimandscharicum* rico em eugenol (34.0%) [28].

Verma *et al.* [29] também obteve a cânfora como substancia majoritária ao analisar o óleo essencial das folhas de *O. killimandscharicum* colhidas na Índia. Chaturvedi *et al.* [30] analisou diferentes amostras da Índia e identificou três tipos de grupos químicos: Cânfora, linalol e fenilpropanoide/sesquiterpeno. A cânfora aparece como substancia majoritária em diversos outros estudos [31-35].

A substância majoritária (E)-cinamato de metila apresentou 42,20% de abundância no presente estudo, foi identificada na literatura, porém em quantidades menores que 0,1%^[28]. A distinção dos teores e da presença das substâncias em espécies vegetais está diretamente ligada com os fatores abióticos, ou seja, os fatores físicos como temperatura, sazonalidade, luminosidade e outros^[36].

Os óleos essenciais podem conter atividade fotoprotetora^[7]. Foi observada uma relação entre concentração e FPS nas amostras (**TABELA 2**).

TABELA 2: FPS de diferentes concentrações dos óleos essenciais das folhas de *O. basilicum* (OB), *O. gratissimum* (OG) e *O. killimandscharicum* (OK).

Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	OB (FPS $\pm$ DP)	OG (FPS $\pm$ DP)	OK (FPS $\pm$ DP)
20	0,27 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01	0,54 $\pm$ 0,02
100	0,57 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,01	1,26 $\pm$ 0,05
200	0,84 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,01	2,28 $\pm$ 0,07

FPS = Fator de proteção solar; DP = Desvio padrão.

Os maiores valores de FPS foram obtidos no óleo essencial extraído das folhas de *O. killimandscharicum*, podem ser justificados pela estrutura química e teores das substâncias limoneno (7,33%), (Z) cinamato de metila (7,23%), 1,8 cineol (30,47%) e (E) cinamato de metila (42,20%). A substância (E) cinamato de metila contribui substancialmente para a elevação do FPS por possuir alta abundância no óleo essencial extraído das folhas da espécie e apresentar relativa absorção na região de 290 nm a 320 nm^[37].

Conforme relata a revisão de Moura *et al.*^[38], diversos extratos vegetais vem sendo estudados quanto ao FPS, com alguns extratos apresentando FPS semelhantes aos obtidos neste estudo, como o extrato hidroalcolico de *C. officinalis* com 1,89 e o principio ativo extraído de curcumina com 0,7.

Os valores obtidos (**TABELA 2**) são menores que os relatados na literatura para óleos essenciais de outras espécies^[7,39], contudo a concentração testada neste estudo foi menor. O FPS do óleo essencial das folhas de *P. graveolens* e das flores de *C. officinalis* possuem FPS de 6,25 e 8,36 na concentração de 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ^[7]. O óleo essencial das folhas de *Aniba canelilla* apresentou FPS de 14,08 e os galhos apresentou FPS de 6,93^[39]. Kaur e Saraf testaram diversos o FPS de óleos utilizados, obtendo valores que variam de 0,248 (Óleo de rosa) até 7,549 (Óleo de oliva)^[40].

Todavia, segundo a ANVISA^[41], produtos multifuncionais de higiene pessoal, cosméticos e perfume que possuem atividade fotoprotetora deve conter FPS mínima de 2. Neste sentido, o óleo essencial de *O. killimandscharicum* na concentração de 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ apresenta potencial para este uso.

Conclusão

Os óleos essenciais das folhas de *O. gratissimum*, *O. basilicum* e *O. killimandscharicum*, apresentaram como substâncias majoritárias o eugenol (30,92), linalol (64,15%) e E- cinamato de metila (42,20%), respectivamente. O maior fator de proteção solar obtido foi para *O. killimandscharicum* de 2,28, indicando que este apresenta um valor adequado para ser incorporado em um produto multifuncional.

Agradecimentos

FUNDECT (número de concessão 71/700.139/2018; 036/20108, CAPES código 001 para MSMS e CNPq para CALC (número de concessão 311975/2018-6) e pela bolsa de iniciação científica (CNPq-UEMS-PIBIC) para TLAC.

Referências

1. INCA. **Câncer de Pele não melanoma**. Ministério da Saúde. Brasília - DF. 2020. [<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>].
2. Dalcin MM, Krause GC, Scherer CM, Ceolin S, Lautenschleger G, Badke MR. Câncer de pele em trabalhadores rurais: fotoexposição e orientação quanto a fatores de risco. **Res Soc Dev**. 2021; 10(1): e15110111594. ISSN 2525-3409. [<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11594>].
3. Schorro JRS, Silva TP, Teodoro EIS, Chierrito D, Teston APM. Influência de diferentes ativos em formulações de produtos dermocosméticos com fator de proteção solar. **Braz J Dev**. 2020; 6(5): 29741-29754. ISSN 2525-8761. [<https://doi.org/10.34117/bjdv6n5-432>].
4. Nakagami IA, Pinto LP. Beleza sustentável: ativos naturais na formulação de cosméticos orgânicos. **Res Soc Dev**. 2019; 9(2): e88922064. ISSN 2525-3409. [<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i2.2064>].
5. Aguiar MA, Novelli PHGS. Desenvolvimento de uma formulação cosmética antioxidante e fotoprotetora à base de curcumina. **Perspect Ciênc Tecnol**. 2020; 12: 24-39. ISSN 1984-5693. [<http://dx.doi.org/10.22407/1984-5693.2020.v12.p.24-39>].
6. Desam NR, Al-Rajab AJ. The Importance of Natural Products in Cosmetics. In: Pal D, Nayak AK, editores. **Bioactive natural products for pharmaceutical applications**. 1ª ed. Suíça: Springer, Cham; 2021. p. 669-671. ISBN: 978-3-030-54027-2.
7. Lohani A, Mishra AK, Verma A. Cosmeceutical potential of geranium and calendula essential oil: determination of antioxidant activity and *in vitro* sunprotection factor. **J Cosmet Dermatol**. 2019; 18: 550-557. ISSN 1473-2165. [<https://doi.org/10.1111/jocd.12789>].
8. Pessoa SM, Heredia Zárate NA, Vieira MC, Cardoso CAL, Poppi NR, Formagio ASN *et al*. Total biomass and essential oil composition of *Ocimum gratissimum* L. in response to broiler litter and phosphorus. **Rev Bras PI Med**. 2015; 17(1): 18-25. ISSN 1983-084X. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/13_024].
9. Santos MSM, Verdan MH, Piva RC, Viana LF, Cardoso CAL. Evaluation of the effects of the infusion of *Ocimum selloi* leaves using the *Allium cepa* model. **Rev Agric Neotrop**. 2021; 8(1): e5647. ISSN 2358-6303. [<https://doi.org/10.32404/rean.v8i1.5647>].
10. Piva RC, Verdan MH, Santos MSM, Batistote M, Cardoso CAL. Manufacturing and characterization of craft beers with leaves from *Ocimum selloi* Benth. **J Food Sci Technol**. 2021. ISSN 1365-2621 [<https://doi.org/10.1007/s13197-020-04925-1>].
11. Prakash B, Shukla R, Singh P, Mishra PK, Dubey NK, Kharwar RN. Efficacy of chemically characterized *Ocimum gratissimum* L. essential oil as an antioxidant and a safe plant based antimicrobial against fungal and aflatoxin B1 contamination of spices. **Food Res Inter**. 2011; 44(1): 385-390. ISSN 0963-9969 [<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.002>].
12. Mith H, Yayi-Ladékan E, Sika KSD, Yaou Bokossa I, Moudachirou M, Daube G *et al*. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Ocimum basilicum*, *Ocimum canum* and *Ocimum gratissimum* in function of harvesting time. **J Essent Oil Bear Plants**. 2014; 19(6): 1413-1425. ISSN 0976-5026. [<https://doi.org/10.1590/S0001-37652011005000019>].

13. Oliveira LBS, Batista AHM, Fernandes FC, Sales GWP, Nogueira NAP. Atividade antifúngica e possível mecanismo de ação do óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* (Linn.) sobre espécies de *Candida*. **Rev Bras Plantas Med.** 2016; 18 (2): 511-523. ISSN 1983-084X [https://doi.org/10.1590/1983-084X/15_222]
14. Lemos JDA, Passos XS, Fernandes ODFL, Paula JRD, Ferri PH, Lemos ADA *et al.* Antifungal activity from *Ocimum gratissimum* L. towards *Cryptococcus neoformans*. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 2005; 100(1): 55-58. ISSN 1678-8060 [<https://doi.org/10.1590/S0074-02762005000100011>]
15. Lima VT, Vieira MC, Kassuya CAL, Cardoso CAL, Alves JM, Foglio MA *et al.* Chemical composition and free radical-scavenging, anticancer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Ocimum kilimandscharicum*. **Phytomed.** 2014; 21: 1298-1302. ISSN 0944-7113. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.07.004>].
16. Sajjadi SE. Analysis of the essential oils of two cultivated basil (*Ocimum basilicum* L.) from Ira. **DARU J Pharm Sci.** 2012; 14(3): 128-130. ISSN 2008-2231. [https://www.researchgate.net/publication/228486940_Analysis_of_the_essential_oil_of_two_cultivated_Basil_Ocimum_basilicum_L_from_Iran].
17. Telci I, Bayram E, Yilmaz G, Avci B. Variability in essential oil composition of Turkish basil (*Ocimum basilicum* L.). **Biochem Syst Ecol.** 34: 489-497. ISSN 0305-1978. [<https://doi.org/10.1016/j.bse.2006.01.009>].
18. Venâncio AM, Onofre ASC, Lira AF, Alves PB, Blank AF, Antoniolli ÂR *et al.* Chemical composition, acute toxicity, and antinociceptive activity of the essential oil of a plant breeding cultivar of basil (*Ocimum basilicum* L.). **PI Med.** 2011; 77(8): 825-829. ISSN 0032-0943. [<https://doi.org/10.1055/s-0030-1250607>].
19. Politeo O, Jukic M, Milos M. Chemical composition and antioxidant capacity of free volatile aglycones from basil (*Ocimum basilicum* L.) compared with its essential oil. **Food Chem.** 2007; 101(1): 379–385. ISSN 0308-8146. [<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.01.045>].
20. Adams RP. **Identification of Essential Oil Components By Gas Chromatography/Mass.** USA: Allured Publishing; 2007. p. 455. ISBN: 0931710855.
21. Mansur JS, Breder MNR, Mansur MCD, Azulay R. Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **An Bras Dermatol.** 1986; 61(3): 121-124. ISSN 0365-0596. [<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-34224>].
22. Freire CMM, Marques MOM, Costa M. Effects of seasonal variation on the central nervous system activity of *Ocimum gratissimum* L. essential oil. **J Ethnopharmacol.** 2006; 105(1-2): 161–166. ISSN 0378-8741 [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.10.013>].
23. Prabhu KS, Lobo R, Shirwaikar AA, Shirwaikar A. *Ocimum gratissimum*: a review of its chemical, pharmacological and ethnomedicinal properties. **Open Complement Med J.** 2009; 1(1): 1-15. ISSN 1876-391X. [<https://doi.org/10.2174/1876391X00901010001>].
24. Oliveira VCS, Moura DMS, Lopes JAD, Andrade PP, Silva NH, Figueiredo CBQ. Effects of essential oils from *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf., *Lippia sidoides* Cham., and *Ocimum gratissimum* L. on growth and ultrastructure of *Leishmania chagasi* promastigotes. **Parasitol Res.** 2009; 104(5): 1053-1059. ISSN 1432-1955 [<https://doi.org/10.1007/s00436-008-1288-6>].
25. Benitez NP, Meléndez León EM, Stashenko EE. Eugenol and methyl eugenol chemotypes of essential oil of species *Ocimum gratissimum* L. and *Ocimum campechianum* Mill. from Colombia. **J Chromatogr Sci.** 2009; 47(9): 800-803. ISSN 1945-239X [<https://doi.org/10.1093/chromsci/47.9.800>].

26. Barbosa CO, Morais SM, Sousa HÁ, Martins VC, Neto JFC, Vieira IGP *et al.* Chemical composition and antioxidant potential of essential oils from different *Ocimum* species (Basil). **Braz J Dev.** 2021; 7(3): 24422-24442. ISSN 2525-8761. [<https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-241>].
27. Lima VT, Vieira MC, Formagio ASN, Zárate NAH, Cardoso CAL, Gonçalves WV *et al.* Chicken manure and phosphorus influence on biomass production and chemical composition of the essential oil of *Ocimum kilimandscharicum*. **J Agr Sci.** 2020; 12(10): 77-85. ISSN 1916-9760. [<http://dx.doi.org/10.5539/jas.v12n10p77>].
28. Padalia RC, Verma RS. Comparative volatile oil composition of four *Ocimum* species from northern India. **Nat Prod Res.** 2011; 25(6): 569–575. ISSN 1478-6419. [<https://doi.org/10.1080/14786419.2010.482936>].
29. Verma RS, Bisht PS, Padalia RC, Saikia D, Chauhan A. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from two *Ocimum* spp grown in sub-tropical India during spring-summer cropping season. **J Tradit Med.** 2011; 6(5): 211-217. ISSN 1881-3747. [<http://asianjtm.syphu.edu.cn/EN/abstract/abstract205.shtml>].
30. Chaturvedi T, Kumar A, Verma RS, Padalia RC, Sundaresan V, Chauhan A *et al.* Chemical composition, genetic diversity, antibacterial, antifungal and antioxidant activities of camphor-basil (*Ocimum kilimandscharicum* Güerke). **Ind Crop Prod.** 2018;118: 246-369. ISSN 0926-6690. [<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.03.050>].
31. Saha S, Dhar TD, Sengupta C, Ghosh P. Biological activities of essential oils and methanol extracts of five *Ocimum* species against pathogenic bacteria. **Czech J Food Sci.** 2013; 31(2): 195-202. ISSN 1805-9317. [<https://doi.org/10.17221/234/2012-CJFS>].
32. Joshi RK. Chemical composition of the essential oil of camphor basil (*Ocimum kilimandscharicum* Güerke). **Glob J Medicin PI Res.** 2013; 1(2): 207-209. ISSN 2277-4289. [<https://www.researchgate.net/profile/Dr-R-K-Joshi/publication/271824085>].
33. Kumar N, Shukla R, Chanotiya CS, Yadav A, Singh AK, Bagchi GD. Effect of seasons and drying on the essential oil composition of leaf in *Ocimum kilimandscharicum* Güerke. **J Essent Oil Res.** 2009; 21(5): 400-402. ISSN 2163-8152. [<https://doi.org/10.1080/10412905.2009.9700202>].
34. Vieira RF, Simon JE. Chemical characterization of basil (*Ocimum* spp.) based on volatile oils. **Flavour Fragr J.** 2006; 21(2): 214-221. ISSN 1099-1026. [<https://doi.org/10.1002/ffj.1513>].
35. Carovic-Stanko K, Liber Z, Politeo O, Strikic F, Kolak I, Milos M *et al.* Molecular and chemical characterization of the most widespread *Ocimum* species. **Plant Sys Evol.** 2011; 294: 253-262. ISSN 1615-6110. [<http://dx.doi.org/10.1007/s00606-011-0471-x>].
36. Morais LAS. Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. **Hort Bras.** 2009; 27(2): S4050- S4063. ISSN 1806-9991 [<https://www.researchgate.net/profile/Lilia-Morais/publication/267792558>].
37. ANVISA. Resolução - **RDC Nº 30**, de 1º de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. Ministério da Saúde. 2012. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030_01_06_2012.html].
38. Silveira ES. **Desenvolvimento e avaliação farmacológica de nanocápsulas de cinamato de metil: potencial anti-inflamatório.** 96 f. Fortaleza; 2015. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Federal do Ceará, UFCE, Fortaleza; 2015. [http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFC-7_a7495ad5f7a71014ab13ca9ceedb46b6].
39. Moura MMV. **Atividade fotoprotetora de extratos vegetais: uma revisão da literatura.** João Pessoa; 2020. Trabalho de Conclusão de Curso de graduação [em Farmácia] – Centro de Ciências da Saúde,

Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa; 2020. [https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/17763?locale=pt_BR].

40. Fonseca Júnior EQ, Castilho RB, Albuquerque PM, Silva GF. Avaliação do potencial fotoprotetor dos óleos essenciais e extratos etanólicos de *aniba canelilla* (h.b.k) mez. **Braz J Dev.** 2019; 5(6): 7294-7301. ISSN 2525-8761. [<https://doi.org/10.34117/bjdv5n6-209>].

41. Kaur CD, Saraf S. *In vitro* sun protection factor determination of herbal oils used in cosmetics. **Pharmacogn Res.** 2010; 2(1): 22-25. ISSN 0974-8490. [https://www.phcogres.com/temp/PhcogRes2122-781382_214218.pdf].

Histórico do artigo | Submissão: 17/03/2021 | **Aceite:** 06/11/2021 | **Publicação:** 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Cavalcante NB, Piva RC, Castro TLA, Cardoso CAL. Composição química e fator de proteção solar de óleos essenciais das folhas de espécies de *Ocimum*. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 16(2): 181-191. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1177>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Estudo de estabilidade de sistema emulsionado contendo *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Fabaceae) e *Rosa aff. rubiginosa* (Rosaceae)

Stability study of emulsified system containing *Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville (Fabaceae) and *Rosa aff. rubiginosa* (Rosaceae)

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.908>

Coelho, João Paulo Martins¹; Assunção, Lara Luiza Nunes de¹; Castro, Raine-Clênia Oliveira²; Cardoso, Alessandra Marques³; Zampieri, Ana Lúcia Teixeira de Carvalho^{3*}.

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Avenida Universitária 1.440, Setor Universitário, CEP 74605-010, Goiânia, GO, Brasil.

²Secretaria da Segurança Pública de Goiás, Polícia Técnico Científica. Avenida Engenheiro Atilio Correia Lima, Cidade Jardim, CEP 74425-030, Goiânia, GO, Brasil.

³Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Pró-Reitoria de Graduação - PROGRAD, Escola de Ciências Médicas e da Vida. Avenida Universitária, Setor Leste Universitário, CEP 74605-010, Goiânia, GO, Brasil.

*Correspondência: analucia.zampieri@gmail.com.

Resumo

Vegetais com ação cicatrizante e emoliente, indicados no tratamento de disfunções da pele, têm sido pesquisados. Objetivou-se nesta pesquisa a produção de um sistema emulsionado contendo *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Fabaceae) e *Rosa aff. rubiginosa* (Rosaceae) e o estudo de estabilidade acelerada. Emulsões não iônicas foram produzidas realizando-se o estudo de estabilidade físico-químico e microbiológico. Utilizou-se embalagens plásticas e vidro para o armazenamento, com avaliação em diferentes tempos (zero, 15, 30 e 60 dias) e condições de temperatura. A emulsão produzida apresentou-se viscosa, homogênea, opaca, com cor levemente acastanhada, odor amadeirado, levemente untuoso ao tato e pH (4,0-5,0). Os dois lotes avaliados quanto a estabilidade mantiveram-se estáveis sob refrigeração. Nas embalagens plásticas houve alterações quanto ao aspecto (15 dias), tanto em temperatura ambiente, quanto estufa. Já nas embalagens de vidro a alteração do aspecto ocorreu em apenas uma replicata (30 dias). As características organolépticas da formulação apresentaram-se modificadas em estufa para embalagens plásticas (15 dias), e para embalagens de vidro (30 dias). O pH manteve-se entre 4,0-5,0 durante 60 dias. Não foi verificado crescimento de nenhum microrganismo. Concluiu-se que a temperatura foi determinante para a estabilidade e que embalagem de vidro proporcionou maior proteção à formulação.

Palavras-chave: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville and *Rosa aff. Rubiginosa*. Emulsão. Estabilidade.

Abstract

Vegetables with healing and emollient action, indicated in the treatment of skin dysfunctions, have been researched. The objective of this research was the production of an emulsified system containing *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Fabaceae) and *Rosa aff. rubiginosa* (Rosaceae) and the study of accelerated stability. Nonionic emulsions were produced by studying the physicochemical and microbiological stability. Plastic packaging and glass were used for storage, with evaluation at different times (zero, 15, 30 and 60 days) and temperature conditions. The emulsion produced was viscous, homogeneous, opaque, with slightly brownish color, woody odor, slightly unctuous to the touch and pH (4.0-5.0). The two batches evaluated for stability remained stable under refrigeration. In plastic packaging there were changes in appearance (15 days), both at room temperature and oven. In glass packaging, the appearance change occurred in only one replicate (30 days). The organoleptic characteristics of the formulation were modified in oven for plastic packaging (15 days) and for glass packaging (30 days). The pH remained between 4.0-5.0 for 60 days. There was no growth of any microorganism. It was concluded that temperature was determinant for stability and that glass packaging provided greater protection to the formulation.

Keywords: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville and *Rosa aff. rubiginosa*, Emulsion. Stability.

Introdução

O avanço das investigações científicas a respeito da pele humana proporcionou a consciência de que a pele é mais que uma simples barreira protetora, ela é um órgão do sistema tegumentar com funções e propriedades peculiares. Tal avanço científico e tecnológico trouxe a responsabilidade de fabricar produtos que tragam segurança, com menor risco possível^[1].

Dessa maneira, ativos naturais de eficácia comprovada têm sido cada vez mais pesquisados. Considerando a biodiversidade da flora brasileira e o uso popular de plantas medicinais, observa-se o interesse em estudar as propriedades farmacológicas de diversos vegetais. Logo, a indústria farmacêutica reconhece tal importância e vem desenvolvendo medicamentos com plantas medicinais há anos^[2].

Baseando-se nas características farmacológicas das plantas com ação cicatrizante e emoliente, indicadas no tratamento de disfunções da pele, duas podem ser destacadas, o barbatimão e a rosa mosqueta.

A partir da relevância do tema em questão, o presente estudo tem como objetivo a produção e estudo de estabilidade acelerada de um sistema emulsionado contendo *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) e *Rosa aff. rubiginosa* (Rosa mosqueta).

O barbatimão de nome científico *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. é uma espécie pertencente à família Fabaceae. Típica do cerrado com ampla distribuição geográfica no país, de pequeno porte, com altura entre 2 e 8 metros. Sua importância econômica está na grande quantidade de taninos, que são usados na área farmacêutica com atividades farmacológicas diretamente ligadas aos altos teores desses taninos condensados, que variam de 20% a 50% dos compostos presentes na casca da planta^[3].

De acordo com Martins e Teixeira^[4], "(...) quimicamente, o barbatimão é constituído por: taninos, alcaloides, amido, flavonoides, proantocianidinas, matérias resinosas, mucilaginosas, corantes e saponinas (...)", o que lhe compete sua ação farmacológica.

A rosa mosqueta *Rosa aff. rubiginosa*, com sinônimo *Rosa canina*, pertence ao gênero *Rosa*, da família Rosaceae, possui aproximadamente 70 espécies diferentes em todo o mundo. Originária da área do Mediterrâneo e da Europa Central, foi trazida para a América do Sul pelos colonizadores espanhóis, e cresce na região sul e central do Chile^[5].

Atribui-se à composição química do óleo extraído da Rosa Mosqueta, as concentrações de ácidos graxos da seguinte ordem: ácidos graxos não-saturados: ácido linoleico (entre 43 e 49%), ácido linolênico (entre 32 e 38%), ácido oleico (entre 14 e 16%); ácidos graxos saturados: ácido palmítico, ácido palmitoleico e ácido esteárico (esses entre 0,1 e 5%), outros ácidos graxos como láurico, mirístico, araquidônico, gadoleico e beênico (entre 0 e 1%) e ácidos ativos: ácido trans retinoico ou tretinoína natural (entre 0,01 e 0,1%)^[5].

Sendo assim, destaca-se na referida composição química, a ação farmacológica do ácido linoleico, fundamental na regulação da produção de collagenase, induzindo a granulação e, assim, acelerando a cicatrização; e do ácido linolênico que, além de atuar na proteção da pele contra agentes químicos e enzimáticos, age na manutenção da permeabilidade epidérmica, favorecendo o processo cicatricial^[6].

Diante das inúmeras formas farmacêuticas de uso tópico, destacam-se as emulsões como uma forma que apresenta boa espalhabilidade, efeito emoliente, excelente experiência sensorial, além da formação de uma barreira protetora na superfície a ser tratada^[7].

A Farmacopeia Brasileira^[8] define emulsão/creme como:

(...) forma farmacêutica semissólida que consiste de uma emulsão, formada por uma fase lipofílica e uma fase hidrofílica. Esta contém um ou mais princípios ativos dissolvidos ou dispersos em uma base apropriada, utilizada normalmente para aplicação externa na pele ou nas membranas mucosas.

Independente da forma farmacêutica produzida, a estabilidade de um produto farmacêutico é indispensável para a manutenção de suas propriedades físico-químicas e microbiológicas dentro dos limites aceitáveis no prazo de validade estabelecido, oferecendo segurança, eficácia e qualidade no tratamento do paciente ^[9].

Segundo Ferraz^[10], estabilidade é definida como:

(...) o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica e a matéria prima considerada isoladamente, mantêm-se dentro dos limites especificados, as mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação (...).

Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)^[11], por meio da Resolução nº 01 de 29 de julho de 2005, fatores ambientais como temperatura, umidade e luz interferem na estabilidade do produto, além de fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas dos ativos e de excipientes, forma farmacêutica e até tipo e propriedades da embalagem final.

De acordo com os guias especializados, os parâmetros a serem avaliados nos produtos submetidos a testes de estabilidade devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto e dos componentes utilizados na formulação. Por exemplo, testes referentes à avaliação organoléptica, avaliação físico-química, como pH, peso médio, viscosidade, densidade, entre outros, e avaliação microbiológica são requeridos^[11,12].

A Farmacopeia Brasileira preconiza a realização de ensaios microbiológicos em produtos não estéreis, uma vez que a contaminação microbiana pode acarretar alterações físico-químicas no produto, além de oferecer risco de infecção para o usuário. Dessa forma, os produtos devem ser submetidos a testes de ensaios microbiológicos para análise qualitativa e quantitativa de microrganismos. Os ensaios microbiológicos avaliam a presença dos microrganismos: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp. e *Candida albicans*^[8].

Materiais e Métodos

Os experimentos aconteceram nos Laboratórios de Tecnologia Farmacêutica e Microbiologia, localizados, respectivamente, nas áreas V e IV do *Campus I* da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), entre os meses de setembro de 2016 e maio de 2017.

Desenvolvimento

As matérias-primas utilizadas no desenvolvimento da formulação foram: óleo de rosa mosqueta, extrato glicólico de barbatimão, Polawax®, EDTA dissódico (Na₂), nipagin e glicerina. Para a análise microbiológica recorreu-se aos ágaros Eosin Methylene Blue (EMB), *Salmonella-Shigella*, Manitol Salt, MacConkey, Sabouraud Dextrose e Plate Count Agar (PCA).

Preparo das emulsões

O método empregado foi emulsificação à quente, em consonância com Ferreira^[13], conforme **TABELA 1**. Para tanto, aqueceu-se os componentes de cada fase separadamente, vertendo-se a fase aquosa sobre a oleosa, homogeneizando-as por meio de agitação vigorosa e, após resfriamento, incluindo a fase complementar. Os ativos foram incorporados em 75°C para o óleo de rosa mosqueta e 40°C para o extrato glicólico de barbatimão. Foram preparados dois lotes (572 gramas cada) sendo denominados L₁ e L₂.

TABELA 1: Formulação qualitativa e quantitativa produzida.

Matérias-primas	Quantidades
Óleo de rosa mosqueta	2,7 g
Butilhidroxitolueno	0,01 g
Nipazol	0,06 g
Polawax®	1,8 g
Água deionizada	qsp 20 g
EDTA Na ₂	0,1 g
Nipagin	0,06 g
Glicerina	1,0 g
Extrato glicólico de <i>Stryphnodendron adstringens</i>	1,0 mL

Fonte: autor.

Caracterização e estudo de estabilidade acelerada

Os lotes L₁ e L₂ foram destinados às análises físico-químicas e microbiológicas. As amostras foram envasadas em embalagens plásticas e vidro e armazenadas em temperatura ambiente, estufa (37± 2°C) e refrigerador (5±2°C).

A avaliação da estabilidade acelerada realizou-se em etapas (nos tempos T_0 , ou seja, 24 horas após a produção, T_{15} dias, T_{30} dias e T_{60} dias), conforme preconiza o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos^[12].

Características organolépticas

Baseando-se no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos^[12], o aspecto macroscópico pode ser classificado em: pasta, gel, fluído, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco ou leitoso; sem alteração, levemente separado, levemente precipitado, levemente turvo, separado, precipitado ou turvo. Já quanto à cor e ao odor, o produto pode ser considerado sem alteração, levemente modificado, modificado ou intensamente modificado.

Dessa maneira, as características organolépticas foram definidas por meio de avaliação do aspecto macroscópico (viscoso, homogêneo e opaco); cor (levemente acastanhado); odor (amadeirado); sensação ao tato da emulsão (levemente untuoso) e pH (4,0-7,0).

Compatibilidade com o material de acondicionamento

Integridade da embalagem e da formulação

Tais parâmetros foram estabelecidos pela observação da emulsão nas respectivas embalagens durante o estudo, com o intuito de se registrar possíveis deformidades e/ou modificações significativas na formulação em relação ao acondicionamento^[12].

Peso do conteúdo

O peso do conteúdo foi determinado através da quantidade das amostras pesadas analiticamente, a partir da pesagem das embalagens cheias subtraindo o valor obtido pelas embalagens vazias. As amostras analisadas foram T_0 e T_{60} , nos três ambientes e dois tipos de embalagem. Nesse teste observa-se a manutenção ou perda de água por evaporação e materiais voláteis, bem como avalia o peso declarado no rótulo^[12].

Vedação

A vedação das embalagens utilizadas foi manualmente verificada observando-se a facilidade em abri-las e fechá-las e a possibilidade de vazamentos^[12].

Determinação do pH

O potencial hidrogeniônico (pH) da emulsão foi determinado em todas as amostras, utilizando-se a fita indicadora de pH Merck®, a qual foi comparada com a escala colorimétrica fornecendo o resultado semi-quantitativo^[14].

Análise microbiológica

Foram utilizados meios de cultura específicos para o crescimento dos microrganismos pesquisados (Mesófilos Totais, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*), de acordo com a Farmacopeia Brasileira^[8].

As amostras da emulsão, armazenadas em pote plástico e vidro, foram distribuídas em cada meio, utilizando a técnica de semeadura por esgotamento em estrias para todos os meios, com exceção do meio PCA, onde foi empregada a técnica de semeadura por varredura.

Os meios semeados com a emulsão, bem como aqueles utilizados para controle de esterilidade, foram incubados em estufa à 37°C e analisados após 24 e 48 horas nos tempos T₀ e T₆₀.

Vale ressaltar que, as análises foram realizadas em triplicata e, como preconizado, 10% dos meios produzidos foram destinados ao controle de esterilidade^[15]. Com isso, garantiu-se que a metodologia empregada no preparo dos meios foi adequada, evitando um resultado falso-positivo a partir de microrganismos advindos do próprio meio de cultura. Ou seja, neste caso não cabia a hipótese de contaminação do produto^[16].

Resultados e Discussão

Estudo de estabilidade acelerada

Os resultados obtidos no estudo da estabilidade, dos lotes L₁ e L₂, quanto ao aspecto, características organolépticas e pH estão apresentados na **TABELA 2**.

TABELA 2: Resultado de testes físico-químicos do sistema emulsionado de barbatimão e rosa.

Ambientes / Parâmetros		Lote 1				Lote 2				Lote 1				Lote 2			
		Embalagem de plástico				Embalagem de plástico				Embalagem de vidro				Embalagem de vidro			
		T0	T15	T30	T60	T0	T15	T30	T60	T0	T15	T30	T60	T0	T15	T30	T60
TA	Aspecto	S.A	L.P	L.P	L.P	S.A	S.A	S.A	L.P	S.A	S.A	L.P	L.P	S.A	S.A	S.A	S.A
	Cor	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A
	Odor	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A
	Sensação ao tato	S.A	S.A	LM	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A
	pH	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0
R	Aspecto	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A
	Cor	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A
	Odor	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A
	Sensação ao tato	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A	S.A
	pH	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0
E	Aspecto	S.A	L.P	P	P	S.A	L.P	L.P	P	S.A	L.P	L.P	P	S.A	L.P	L.P	P
	Cor	S.A	LM	M	M	S.A	LM	LM	M	S.A	S.A	M	M	S.A	S.A	LM	M
	Odor	S.A	S.A	LM	LM	S.A	S.A	LM	LM	S.A	S.A	LM	LM	S.A	S.A	LM	LM
	Sensação ao tato	S.A	M	M	M	S.A	M	M	M	S.A	LM	M	M	S.A	M	M	M
	pH	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0

Legenda: Ambientes (TA.: Temperatura Ambiente; R: Refrigerador; E: Estufa); Aspecto (S.A: sem alteração; L.P: levemente precipitado; P: precipitado); Cor, Odor e Sensação ao tato: (S.A: sem alteração; LM-levemente modificado; M: M).

Aspecto e características organolépticas

As emulsões contendo os fitoativos (L₁ e L₂) recém-preparadas (T_{zero}) apresentaram aspecto macroscópico viscoso, homogêneo e opaco, levemente acastanhado, com odor amadeirado, levemente untuoso ao tato e pH 4,0-5,0.

Segundo estudos de Catunda e colaboradores^[17], a cera Polawax[®] emulsificante não iônica apresenta comportamento reológico caracterizado como fluido não newtoniano dependente do tempo, classificado como tixotrópico. Tal propriedade estabelece que a emulsão formada apresente viscosidade elevada, quando em repouso, e fluidez crescente, quando submetida a uma tensão de cisalhamento, com o decorrer do tempo.

As amostras acondicionadas em refrigerador, tanto de L₁ quanto de L₂, não sofreram alterações, independente do recipiente em que foi armazenado, o que demonstra que o sistema emulsionado se comportou de forma estável em baixa temperatura. O aspecto mais visível nas amostras foi a manutenção de viscosidade e a leveza da emulsão ao toque. Para Aulton^[7], o armazenamento de um produto em baixas temperaturas (acima do ponto de congelamento) pode aumentar a viscosidade da fase contínua, porém no presente trabalho isso não foi observado. O autor faz menção à manutenção da viscosidade e a energia cinética, ou seja, deve-se considerar também a constância do aspecto e a ausência de cremagem.

Quando acondicionadas em temperatura ambiente, as amostras não sofreram alterações consideráveis, mas leve modificação apresentada pelo endurecimento da superfície.

Souza e Ferreira^[18], ao avaliarem a estabilidade de emulsões, observaram também leve modificação apresentada pelo endurecimento da superfície a partir do 15º dia. Os autores mencionaram que isso ocorreu devido à perda dos componentes hidrofílicos por evaporação durante o aquecimento, o que se deu de forma mais intensa na superfície, aumentando, com isso, a concentração dos componentes menos voláteis, geralmente mais consistentes. Entretanto, no presente estudo, não foi verificada reprodutibilidade nas alterações sofridas pelo sistema, sugerindo a necessidade de realização de outra replicata para a confirmação de tal comportamento.

Foram analisadas alterações em L₁ nos períodos T₃₀ e T₆₀, nos dois tipos de recipientes, e alterações pontuais em L₁ no período T₁₅ em recipiente plástico e em L₂ no tempo T₆₀, também em recipiente plástico. As alterações foram caracterizadas pelo leve endurecimento na superfície das amostras.

As amostras acondicionadas na estufa, sob temperatura controlada de 37°C, apresentaram cremagem (formação de creme na superfície) em quase todos intervalos de tempo. Tal processo ocorre quando gotículas dispersas, sob influência da gravidade, tendem a sobrenadar pela diferença de densidades da fase dispersa e dispersante. Em emulsões do tipo O/A ou A/O ocorrem quando a fase interna apresenta menor densidade do que a externa. Mesmo sendo reversível, podendo se restabelecer por agitação mecânica, um sistema emulsionado sob processo de cremagem pode apresentar alteração na uniformidade da concentração do ativo e, além disso, é esteticamente inaceitável^[19,20]. Além da cor da emulsão ter sofrido alteração na superfície pela cremagem, o odor apresentou-se acentuado e a sensação ao tato foi alterada pela percepção oleosa mais aparente.

Sabe-se que a manutenção do pH na forma farmacêutica tem uma importância terapêutica no tratamento tópico^[21]. No aspecto farmacotécnico, as emulsões devem conter pH de acordo com as finalidades para as

quais foram formuladas, mantendo o pH entre 4,0 e 7,0, uma vez que o pH cutâneo é aproximadamente 4,5 a 5,5^[22]. Dessa maneira, notou-se que em todas as análises, o pH do sistema emulsionado não sofreu alterações importantes, mantendo-se entre 4,0 e 5,0.

Compatibilidade com o material de acondicionamento

Por estarem em contato direto com a formulação, os recipientes são determinantes na estabilidade do produto, uma vez que não podem interagir entre si, nem fisicamente ou quimicamente. Caso isso ocorra haveria um comprometimento da qualidade do produto, bem como a concentração ou pureza da formulação acondicionada^[20].

O vidro possui muitas qualidades para o acondicionamento de produtos, porque se trata de um material rígido, forte, que não sofre deterioração pela ação do tempo e é considerado quimicamente inerte^[22].

Já o plástico pode apresentar permeabilidade ao oxigênio atmosférico e à umidade, lixiviação (quando ocorre transferência de ingredientes do recipiente para o produto armazenado), sorção do ativo para o plástico da embalagem, além de se mostrar mais susceptível às interferências externas^[22].

Dessa forma, justifica as alterações ocorridas, como perda de água por evaporação e as gotículas presentes em algumas amostras acondicionadas em estufa, de forma mais acentuada nas amostras acondicionadas por mais tempo (T_{60})^[22].

Integridade da embalagem e da formulação

O recipiente está diretamente relacionado com a estabilidade da formulação. Uma vez que, para Loyd^[20], as embalagens devem proporcionar a estabilidade adequada para a realização dos estudos e, assim, fornecer informações sobre as características físicas e químicas do recipiente, das tampas e de outros componentes da embalagem para o produto proposto. Logo, a integridade da embalagem refletiu na estabilidade das formulações, já que não apresentaram alterações aparentes como deformação, amolecimento ou demais fatores que afetassem a sua integridade.

Peso do conteúdo

Segundo Ferreira^[13], emulsões são, melhor, embaladas em tubos de plástico ou alumínio, potes de plástico ou vidro, bem vedados para que se evite a evaporação da água do produto. Portanto, a vedação se torna um dos fatores interferentes na diminuição do peso do sistema emulsionado no decorrer do tempo.

Sistemas emulsionados submetidos a ambientes com elevada temperatura tendem a acelerar as reações físico-químicas e químicas alterando a estabilidade da emulsão^[13].

Os resultados obtidos no estudo revelam que L_1 e L_2 sofreram maior perda nas amostras acondicionadas em estufa, variando a perda mínima em tal condição de 9,72% até 15,01%. À vista disso, considera-se o efeito de cremagem sofrido nessas amostras, o que justifica tal resultado.

Então, através dos estudos de Souza e Ferreira^[18], pode-se constatar que nos lotes acondicionados na estufa, a leve modificação (endurecimento da superfície) foi resultado da perda dos componentes

hidrofílicos por evaporação durante o armazenamento, o que se deu de forma mais intensa na superfície, aumentando a concentração dos componentes menos voláteis, normalmente mais consistentes.

A referida constatação foi reforçada pelo acúmulo de pequenas gotículas condensadas de água na superfície interna das tampas nas amostras da estufa, sugerindo que, “apesar dos cremes apresentarem umectantes em sua formulação, as suas concentrações não foram suficientes para evitar a perda de água por evaporação na temperatura avaliada”^[18].

Comprovando a maior estabilidade obtida nas emulsões acondicionadas em refrigerador, os resultados descritos na **TABELA 3** demonstram que tais amostras sofreram menor perda de água por evaporação, variando entre 1,67% até 4,55% de perda, sendo a menor ocorrida em L₂ e a maior em L₁.

Já em temperatura ambiente, a variação de perda de peso oscilou entre 2,01% e 8,43%, sendo a máxima e a mínima resultante no estudo, verificadas em L₂.

TABELA 3: Comparação do peso médio T₀ e T₆₀ entre L₁ e L₂, nas diferentes temperaturas submetidas. Percentual de perda de água.

Recipiente	Lote 1								
	T.A			Refrigerador			Estufa		
	T0	T60	%	T0	T60	%	T0	T60	%
Plástico	20,45	19,02	6,99	20,45	19,52	4,55	20,45	17,38	15,01
Vidro	20,26	19,27	4,89	20,26	20,03	1,14	20,26	17,81	12,09
Recipiente	Lote 2								
	T.A			Refrigerador			Estufa		
	T0	T60	%	T0	T60	%	T0	T60	%
Plástico	20,17	19,96	8,43	20,17	19,33	4,16	20,37	18,11	11,09
Vidro	20,37	18,47	2,01	20,37	20,03	1,67	20,37	18,39	9,72

Fonte: autor.

Vedação

Segundo Loyd^[20], os recipientes podem ser classificados de acordo com sua capacidade de proteger o conteúdo das condições externas. As alterações verificadas nos sistemas emulsionados acondicionados em recipientes plásticos sugerem que a vedação nessas embalagens pode ter sido um fator limitante no presente trabalho. As embalagens plásticas protegeram a formulação de partículas sólidas estranhas, porém não evitou a permeação de oxigênio e, assim, a perda de água por evaporação. Os sistemas emulsionados acondicionados em recipientes de vidro demonstraram, através de seu resultado, maior estabilidade frente ao recipiente plástico^[7].

Análise microbiológica

Com as leituras realizadas após 24 e 48 horas de incubação, em ambos os tempos estabelecidos (T₀ e T₆₀), não foi verificado o crescimento de nenhum dos microrganismos pesquisados (**TABELA 4**), demonstrando assim que o tempo e a umidade não foram fatores capazes de influenciar a proliferação bacteriana e fúngica.

TABELA 4: Resultado geral de crescimento microbiológico avaliado em T₀ e T₆₀.

Microrganismos	Meios de Cultura	Resultados	
		Plástico	Vidro
Mesófilos totais	P.C.A.	Negativo	Negativo
<i>Escherichia coli</i>	E.M.B.	Negativo	Negativo
<i>Salmonella spp.</i>	Salmonella-Shigella	Negativo	Negativo
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MacConkey	Negativo	Negativo
<i>Staphylococcus aureus</i>	Manitol	Negativo	Negativo
<i>Candida albicans</i>	Sabouraud	Negativo	Negativo

Fonte: autor.

Vale ressaltar que, devido às propriedades antisséptica e antimicrobiana atribuídas ao barbatimão, há a possibilidade deste ter inibido o crescimento de microrganismos durante a análise realizada e, por isso, este resultado: negativo para todas as bactérias e fungos pesquisados^[23].

Na análise microbiológica, outra hipótese a ser levantada é a de um resultado falso-negativo ter sido gerado devido à ausência do emprego de um agente que causasse a neutralização da inibição do crescimento microbiano promovida por componentes da formulação, especialmente os conservantes^[24].

Isso poderia ter sido alcançado com o uso, por exemplo, do polissorbato 80 a 4,0%, que teve seus efeitos neutralizantes comprovados nos estudos de Vasconcelos *et al.*^[24], o que permitiria o crescimento de possíveis patógenos e sua posterior contagem.

Porém, em análise microbiológica de óleos bronzadores realizada por Dias *et al.*^[25], ficou constatado que, embora tais produtos tenham sido semeados diretamente nos meios de cultura, sem nenhum preparo prévio das amostras, houve crescimento bacteriano considerável do gênero *Staphylococcus spp.*

Entende-se que os procedimentos estabelecidos pelas BPF (Boas Práticas de Fabricação) devem ser rigorosamente realizados por seus responsáveis, de modo a garantir qualidade microbiológica da água, matérias-primas, embalagens, produto final e quanto ao armazenamento. Deve-se atender às exigências da RDC 67/2007^[26] quanto à proibição de uso de cosméticos e adornos, bem como comer, beber, fumar e portar objetos pessoais e à obrigatoriedade da higienização de mãos e do uso de paramentação com Equipamentos de Proteção Individual (EPI) nas salas de manipulação. Logo, os resultados demonstraram que as BPF foram cumpridas com excelência.

Estudos comprovam que, apesar da implantação das BPF em estabelecimentos ser considerada uma tarefa difícil, esta é capaz de promover impactos positivos, no que diz respeito à identificação de uma não conformidade, ou as próprias intervenções de correção. Para isso, é necessária uma conscientização, assim como mudanças no comportamento por parte dos colaboradores. Outro aspecto importante é a supervisão do cumprimento das normas estabelecidas, visto que estas garantem qualidade nos serviços e produtos. Os programas de capacitação e treinamento continuado também são preconizados nesses casos^[27,28].

Torna-se explícito ainda que os conservantes selecionados para o desenvolvimento da formulação podem ser considerados eficientes, garantindo, dessa forma, que o produto se mantivesse com uma conservação adequada durante o tempo de estudo^[12].

A escolha correta do sistema conservante de produtos farmacêuticos é imprescindível para que a estabilidade microbiológica seja mantida, evitando assim que deteriorações causadas por microrganismos alterem as características químicas e físicas do produto^[29].

Um sistema ideal deve conter conservantes que apresentem efetividade e estabilidade em diferentes faixas de pH, compatibilidade com os demais componentes, amplo espectro de atividade e rapidez quanto à inativação dos microrganismos^[29].

Verifica-se que a classe dos parabenos é a mais utilizada em formulações tópicas, devido ao sinergismo de suas atividades, quando utilizados concomitantemente (metilparabeno e propilparabeno). Isso também possibilita a redução de suas concentrações e, consequentemente, de possíveis efeitos tóxicos^[29]. Vale lembrar que eles apresentam maior atividade antimicrobiana contra fungos e bactérias Gram (+) quando comparada às bactérias Gram (-). Este fato pode ser justificado pelo seu próprio mecanismo: ação de transporte através das membranas celulares dos microrganismos^[30,31].

A literatura expõe que diversos são os microrganismos causadores de doenças e as várias espécies existentes manifestam diferentes graus de periculosidade. Caso algum desses microrganismos seja encontrado em produtos, podem provocar inúmeros riscos para o usuário, por isso, algumas espécies estão relacionadas a seguir.

Embora o gênero *Staphylococcus* spp. se faça presente na microbiota normal da pele e mucosas do ser humano, este pode ser capaz de provocar o aparecimento de supurações e abscessos cutâneos com possibilidade de evolução para septicemia^[32].

A espécie *Escherichia coli* é componente natural do intestino humano, porém pode causar quadros de septicemia e meningite, além de ser um forte indicativo de contaminação fecal. O gênero *Pseudomonas* spp. acomete principalmente indivíduos imunodeprimidos, ocasionando desde infecções locais até septicemias graves. O gênero *Salmonella* spp. tem sua patogenia associada à febre tifoide que leva a sintomas como febre contínua e hemorragia intestinal, podendo culminar em óbito^[32].

O fungo *Candida albicans* é encontrado normalmente na pele, trato gastrointestinal e geniturinário, mas desenvolve infecções cutâneas ou mucocutâneas crônicas quando existem desequilíbrios hormonais e de fatores externos, acarretando lesões eritematosas e pruriginosas, com microabscessos na epiderme^[33].

Apesar de comporem a microbiota intestinal, algumas espécies de *Clostridium* spp. tornam-se patogênicas quando em contato com ferimentos, podendo causar infecções cutâneas e subcutâneas (*C. perfringens*) e paralisia espática e morte (*C. tetani*)^[32]. Em virtude disso, a pesquisa deste microrganismo é preconizada pela Farmacopeia Brasileira^[8], porém caracterizou uma limitação do estudo, não sendo realizada devido à ausência de disponibilidade de laboratório com estrutura para cultura adequada de bactérias anaeróbias.

Conclusão

O estudo de estabilidade do produto dermatológico na forma de emulsão, contendo *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) e *Rosa aff. rubiginosa* (Rosa mosqueta), foi realizado com sucesso. Pôde-se observar que o sistema emulsionado produzido se manteve estável em todo o período de armazenamento, quando acondicionado em ambiente refrigerado. Dentre os recipientes testados, o vidro ofereceu maior estabilidade à formulação, mantendo-a íntegra em relação ao recipiente plástico. Além disso, a emulsão também se mostrou estável pela manutenção do pH (4,0-5,0) em todas as análises realizadas.

No aspecto microbiológico, não houve crescimento de microrganismos em nenhuma das amostras estudadas, atendendo aos parâmetros de qualidade microbiológica, uma vez que se mostrou livre de contaminantes.

Dessa forma, os resultados obtidos servirão de subsídio para a continuidade do estudo, a fim de promover a estabilidade a longo prazo, dessa emulsão com definição do prazo de validade.

Referências

1. Heeman ACW, Kerniski AM, Guarda CC, Siebenrok EM, Justi JS, Chociai JG *et al*. Indústria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. **Guia da Profissão Farmacêutica**. 1ª edição. Comissão da Indústria Cosmética - CRF- PR; 2010.
2. Calixto JB, Jr JMS. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. **Gazeta Méd Bahia** [Internet]. 2008; 78(Supl. 1): 98-106. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view-File/269/260>.
3. Goulart SL. **Características anatômicas, químicas e densidade do barbatimão**. 118p.: il. Lavras. 2010. Tese de Doutorado. [Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia da Madeira] – Universidade Federal de Lavras, UFA, Lavras, MG. 2010.
4. Teixeira F, Martins MVM. **Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville): uma revisão bibliográfica de sua importância farmacológica e medicinal**. Centro Universitário UNIEURO. :1–7. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: https://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium_03_01.pdf.
5. Santos J, Vieira A, Kamada I. A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. **Rev Bras Enferm** (REBEn). 2009; 62(3): 457-62. [<https://doi.org/10.1590/S0034-71672009000300020>].
6. Ferreira AM, Vieira BM, Rigotti MA, Rolan M, Loureiro D. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. **Rev Esc Enferm USP**. 2012; 46(3): 752-60. [<https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000300030>].
7. Aulton ME. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2º ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. 680p. ISBN 13: 9788536301525.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. Vol. 1, 6ª edição. 2019. [<http://antigo.anvisa.gov.br/en/farmacopeia-brasileira>].
9. Medeiros ACD, Porto KL, Paiva AVR, Procópio JVV. Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. **Rev Biol Farmácia BioFar** [Internet]. 2007; 1(1): 1-12. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: http://eduep.uepb.edu.br/biofar/n1v1/n1v1_analise_de_conta-minantes.html].

10. Ferraz MSS. **Estudo teórico da relação ensaios de degradação forçada e estudo de estabilidade de farmácia e medicamentos**. 49 f. Rio de Janeiro; 2016. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização [Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas] - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro; 2016. [<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/17714>].
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Resolução - **RE NºRDC Nº318**, 06 de novembro de 2019 [Internet]. 2005; 1:1-17. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comenta-da.pdf].
12. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1ª ed. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p. ISBN 85-88233-15-0.
13. Ferreira AO. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 4º ed. São Paulo: Pharma-books; 2010.
14. Química J. **Fita de pH (Indicador Universal)** [on-line]. Belo Horizonte; 2015. 2p. [Acesso em 14 nov. 2019] Disponível em: [<http://www.jatobaquimica.com.br/wpcontent/uploads/2015/05/FITA-DE-pH.pdf>].
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 1: biossegurança e manutenção de equipamentos em laboratório de microbiologia clínica**. Brasília: ANVISA, 2013. 44p.: il.9 volumes.
16. Bugno A. **Esterilidade: validação de metodologia e propostas de otimização de resultados**. 171p. São Paulo; 2001. Dissertação de Mestrado. [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos] – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. [<https://doi.org/10.11606/D.9.2001.tde-08032010-172454>].
17. Catunda APM, Neves IPF, Medeiros MA, Miranda NA, Silveira WL, Aragão CFS. **Avaliação do comportamento de diferentes lotes do creme Polawax comercializados na cidade de Natal/RN** [Internet]. 2007 [citado 17 de maio de 2017]. Disponível em: [<http://www.abq.org.br/cbq/2007/trabalhos/4/4-467-640.htm>].
18. Souza VB, Ferreira JRN. Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.). **Rev Ciênc Farmm Básica e Apl.** [Internet]. 2010; 31(3): 2: 17-22. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [http://servbib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/-article/viewFile/1276/991].
19. Farias IEG. **Desenvolvimento de emulsões contendo óleos vegetais para uso cosmético**. Natal; 2009. 97f. Dissertação de Mestrado. [Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [<https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/13455>].
20. Loyd VAJ. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9º ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
21. Galembeck F. **Cosméticos : a química da beleza**. 2009; 0–37 [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala de Leitura/conteudos/SL_cosmeticos.pdf].
22. Zanon AB. **Aspecto teórico e prático sobre a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas em farmácia**. 52p. Porto Alegre. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso – [Bacharel em Farmácia] – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre. 2010.
23. Pereira C, Moreno CS, Carvalho C. Usos farmacológicos do *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) – Barbatimão. **Rev Panorâm On-Line**. 2013; 15: 127-37.

24. Vasconcelos TYL, Medeiros DPF, Nascimento AA. A inibição do sistema conservante de duas emulsões o/ a por polissorbato 80. **Inframa - Ciênc Farm.** 2015; 27(4): 221-5. [Versão Eletrônica] - ISSN 2318-9312. [<http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v27.e4.a2015.pp221-225>].
25. Dias DA, Gabryella Y, Rodrigues F, Lima EM, Silva M, Cardoso AM *et al*. **Controle de qualidade de bronzeadores magistrais produzidos em farmácias de Goiânia.** GO. v. 5 (2018): Anais do V Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Estadual de Goiás (CEPE/UEG): Ciência para redução de desigualdades. 2016; 1-23. ISSN 2447-8687. [<https://www.anais.ueg.br/index.php/cepe/article/view/13131>].
26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC Nº 67**, de 08 de outubro de 2007. Brasília, Brasil; 2007. p. 29.
27. Träsel K. **Implantação de boas práticas de fabricação em empresa de chocolates artesanais em Arroio do Meio – RS.** Lajeado; 2014. Artigo (Disciplina de Estágio Supervisionado) – Centro Universitário Univates. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [<https://www.univates.br/tecnicos/media/artigos/Karoline.pdf>].
28. Senhorini MR, Oliveira LS, Alfaro AT. Implantação e avaliação das Boas Práticas de Fabricação – BPF: estudo de caso. **Rev Inst Adolfo Lutz.** São Paulo. 2015; 74(2): 140-144. [Acesso em 14 nov. 2019] Disponível em: [<https://pesquisa.bvsalud.org/porta/portal/resource/pt/ses-32823>].
29. Pereira TA. **Avaliação da eficácia de um sistema conservante em formulações adicionadas de biomoléculas farmacêuticas e estudos de adaptação microbiana.** Brasília; 2011. xi, 89 f., il. Dissertação de Mestrado [em Ciências da Saúde] - Universidade de Brasília UNB, Brasília; 2011. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [<https://repositorio.unb.br/handle/10482/9424>].
30. Santos ALR. **Avaliação do sistema conservante em formulação com extrato hidroalcolico de *Schinus terebinthifolius* Raddi - Anacardiaceae.** Natal; 2007; 112 p. Dissertação de Mestrado. [Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, 2007. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13449/1/-AvaliacaoSistemaConservante_Santos_2007.pdf].
31. Fernandes JP dos S, Savino G, Amarante ACG. Estudos das relações entre estrutura e atividade de parabenos: uma aula prática. **Quím Nova.** 2013; 36(6): 890-3. ISSN 0100-4042. [http://quimicanova.sbg.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2993].
32. Nogueira JMR, Miguel LFS. Bacteriologia. In: **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde.** Rio de Janeiro: EPSJV; 2009. p. 178.
33. Peixoto JV, Rocha MG, Nascimento RTL, Moreira VV, Kashiwabara TGB. Candidíase: uma revisão de literatura. **Braz J Sugery Clin Res.** 2014; 8: 75-82. [Acesso em 14 nov. 2019]. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074435.pdf].

Histórico do artigo | Submissão: 15/11/2019 | Aceite: 12/03/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Coelho JPM, Assunção LLN, Castro RCO, Cardoso AM *et al*. Estudo de estabilidade de sistema emulsionado contendo *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Fabaceae) e *Rosa aff. rubiginosa* (Rosaceae). **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 192-205. e-ISSN 2446-4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/908>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Potencial antioxidante e atividade antimicrobiana do extrato hidroetanólico de *Ervatamia coronaria* (Apocynaceae)

Antioxidant potential and antimicrobial activity of the hydroethanolic extract of *Ervatamia coronaria* (Apocynaceae)

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.899>

Barros, Raiane Arruda¹; Sousa Júnior, Dárcio Luiz de^{2*}; Caldas, Francisco Rodrigo de Lemos³; Mendes, Rafael de Carvalho¹.

¹Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Avenida Tenente Raimundo Rocha, 515, Cidade Universitária, CEP 63040-360, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

²Universidade Federal do Cariri (UFCA), Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade, Rua Ícaro de Sousa Moreira, 126, Muriti, CEP 63130-025, Crato, CE, Brasil.

³Universidade Federal do Cariri, Instituto Federal do Ceará, Campus Juazeiro do Norte, Avenida Tenente Raimundo Rocha, 1639, Cidade Universitária, CEP 63048-080, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

*Correspondência: darcio.arquivos@gmail.com.

Resumo

O uso de plantas medicinais é uma prática da medicina popular realizada desde a antiguidade. *Ervatamia coronaria* é um arbusto nativo da Índia da família Apocynaceae. A crepe-jasmine como é conhecida popularmente, é utilizada como larvicida, laxativa e proteolítica. A pesquisa teve como objetivo avaliar o potencial antioxidante e a atividade antimicrobiana do extrato hidroetanólico a 70% das folhas de *E. coronaria*. Os testes foram realizados no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. O teor de fenólicos foi determinado pelo método de Folin-Ciocalteu, onde apresentou $26,15 \pm 1,82$ mg de equivalente de ácido gálico/g de extrato seco. O potencial antioxidante foi realizado pelo método do radical 1,1- difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), onde o extrato apresentou $CI_{50} 32,80 \pm 1,10$ µg/mL. A atividade antimicrobiana foi determinada pelo método de microdiluição em caldo, frente as cepas bacterianas *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Salmonella enterica* (ATCC 14028) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), onde a Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi ≥ 1024 µg/ mL, apresentando-se clinicamente irrelevante nas concentrações testadas. Dessa forma, este extrato pode vir a ser um candidato a se tornar um fitomedicamento antioxidante, mas não um antibacteriano de origem natural.

Palavras-chave: Plantas medicinais. *Ervatamia coronaria*. Apocynaceae. Antioxidantes. Antimicrobiano.

Abstract

The use of medicinal plants is a folk medicine practice performed since ancient times. *Ervatamia coronaria* is a shrub, native to India, in the Apocynaceae family. Crepe-jasmine as it is popularly known is used as larvicide, laxative and proteolytic. The research aimed to evaluate the antioxidant potential and antimicrobial activity of hydroethanolic extract at 70% of *E. coronaria* leaves. The tests were performed at the Microbiology Laboratory of the Estadio de Juazeiro do Norte Medical School. The phenolic content was determined by the Folin-Ciocalteu method, where it presented 26.15 ± 1.82 mg gallic acid equivalent / g of dry extract. The antioxidant potential was realized by the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazine (DPPH) radical method, where the extract showed $IC_{50} 32.80 \pm 1.10$ μ g / mL. Antimicrobial activity was determined by the broth microdilution method against the bacterial strains *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Salmonella enterica* (ATCC 14028) and *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), where the Minimum Inhibitory Concentration (ATCC 6538) MIC) was ≥ 1024 μ g/mL and was clinically irrelevant at the concentrations tested. Thus, this extract may turn out to be a candidate for becoming an antioxidant phytomedicine, but not a naturally occurring antibacterial.

Keywords: Medicinal plant. *Ervatamia coronaria*. Apocynaceae. Antioxidants. Antimicrobial.

Introdução

A população mundial carrega conhecimentos vastos sobre o ambiente que vivencia. Neste contexto, a diversidade vegetal contribui para o conhecimento relativo do uso de plantas medicinais, promovendo ações profiláticas e tratamento curativo frente várias enfermidades que acometem a espécie humana. Geralmente estas plantas medicinais usadas como tratamento inicial, é o único recurso terapêutico disponível em muitas comunidades^[1].

A Organização Mundial da Saúde estima que 60 a 85% da população faz uso de plantas medicinais como primeira escolha aos cuidados da saúde^[2]. O uso de plantas medicinais no Brasil é uma das práticas mais empregadas com a finalidade de cura, tratamento ou prevenção a enfermidades que acometem a sociedade^[3].

Neste enquadre situacional, a região nordeste brasileira é dotada de uma rica biodiversidade, com variação de espécies e peculiaridades biológicas. É importante salientar que o Cariri está localizado na região metropolitana do estado do Ceará, onde abriga um dos maiores pólos ecológicos do país. Sendo assim, referência de diversidade no ecossistema, por possuir ampla vegetação de finalidade terapêutica. As plantas medicinais mais encontradas na região do Cariri são a sucupira, barbatimão, aroeira, alfavaca, pequi, copaíba, macaúba, boldo, malva-do-reino, mastruz, quiabo e a crepe-jasmine^[4].

A *Ervatamia coronaria*, conhecida popularmente como crepe-jasmine, é um arbusto nativo da Índia pertencente à família Apocynaceae, muito usada em jardins com finalidade ornamental, suas flores exalam perfume característico além de belas formas, o que favorece para tal uso. É uma planta que possui entre os seus constituintes químicos alcalóides, flavonas, triterpenos, esteroides, fenilpropanóides, saponinas, taninos e fenóis. Seus metabólitos secundários têm comprovada atividade farmacológica para tratamentos como antiepiléticos^[5]. Além de apresentar atividade proteolítica^[6], catalítica, larvídica^[7], laxativo, citotóxica^[8] e antioxidante^[9].

Os antioxidantes por sua vez, são espécies químicas que atuam retardando as reações oxidativas, inibindo a formação de radicais livres e a complexação de metais. O desenvolvimento de novos produtos com ação antioxidante favorece a atividade protetiva celular e auxiliam no tratamento de diversas doenças^[10]. Estudos registram atividade antioxidante de *Ervatamia coronaria*, assim como mostra uma correlação do provável potencial antioxidante favorável. Porém os estudos literários indicam poucas informações sobre a eficácia terapêutica frente a atividade antimicrobiana.

A resistência bacteriana nos últimos anos tornou-se uma preocupação mundial^[11]. Diante desse fenômeno é necessário o desenvolvimento de antibióticos afim de melhorar o arsenal terapêutico disponível^[12]. Os produtos naturais constituem uma fonte importante para a prospecção de novas moléculas^[13].

Nesse contexto o presente estudo investiga o potencial antioxidante e a atividade antimicrobiana do extrato hidroetanólico de *Ervatamia coronaria*.

Material e Método

Coleta da planta

A espécie Crepe-jasmine foi coletada no dia 26 de fevereiro de 2018, às 15:30 hs, no bairro Muriti, na cidade do Crato, no interior do estado do Ceará, localizado na região nordeste do Brasil, apresentando coordenadas geográficas de latitude 07° 14' 03" S, longitude 30° 24' 34" W, altitude 426 m. Depositada para registro de exsicata no Herbário Caririense Dárdano de Andrade Lima (HCDAL), da Universidade Regional do Cariri (URCA), Departamento de Ciências Biológicas, na cidade do Crato-CE. Apresentando registro de número 13.490, a planta de nome popular Crepe-jasmine da família Apocynaceae de nome científico *Ervatamia coronaria*.

Obtenção do extrato hidroetanólico

As folhas verdes de Crepe-jasmine, foram maceradas em gral e pistilo, usado 112,43 g das folhas, acrescentando 1.200ml de álcool etílico a 70%, extraído por 48 horas, a filtração foi desempenhada com uso de Erlenmeyer, funil e algodão. A rotaevaporação realizada através de um evaporador rotativo 220V, da marca Quimis ISO 9001, modelo 0344B2/ 220V/ 1000W, número de série 15020772, a temperatura da rotaevaporação foi de 76°C, agitação 5rpm. O processo da rotaevaporação foi realizado por 8 horas, obtendo 5,30 g do extrato bruto e seco, com rendimento final de 4,71%.

Determinação do teor de fenólicos totais

O teor de compostos fenólicos totais do extrato de *Ervatamia coronaria* foi determinado usando o reagente de Folin-Ciocalteu de acordo com o método de Slinkard e Singleton^[14] com pequenas modificações, usando o ácido gálico como composto fenólico padrão. Para o ensaio, foram colocados em eppendorf, 100 µL da amostra (concentração final 100 µg/mL), 820 µL de água destilada e 20 µL do reagente de Folin-Ciocalteu homogeneizando com agitação durante 1 min. Em seguida foi adicionado 60 µL de uma solução de carbonato de sódio a 15%. A mistura foi agitada e permaneceu em repouso durante 2 horas, protegida da luz. Após o período de reação, uma alíquota da mistura (300 µL) foi transferida para placa de 96 poços e a absorbância foi detectada a 760 nm contra um branco (água destilada). Todas as determinações foram

realizadas em triplicata. O conteúdo total de fenólicos foi expresso como miligrama equivalente ao ácido gálico por grama de extrato (mg EAG/g) seco da amostra, considerando-se o desvio padrão (DP). Utilizando-se como padrão o ácido gálico marca Sigma, para construir uma curva de calibração, expressando os resultados em mg de ácido gálico/100 mg de amostra. $Y = 0,03295 (\pm 0.002583) x + 0.1529 (\pm 0.02962)$. $R^2 = 0,9645$.

Determinação da atividade sequestradora de radicais livres

A atividade antirradicalar foi determinada pelo método de doação de hidrogênio para o radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) a coloração púrpura, se reduz formando o DPPH-H (hidrazina) de coloração amarela, seguindo a metodologia descrita por Silva *et al.*^[15] com pequenas modificações. As amostras do presente estudo tiveram sua CE_{50} , que expressa a quantidade de antioxidante necessária para reduzir em 50% a concentração inicial de DPPH. Foram preparadas soluções em etanol em várias faixas de concentração; 1,0 mg/mL até 100 µg/mL, 100 µg/mL até 1000 µg/mL, 1000 µg/mL até 5000 µg/mL. Após ensaios preliminares, foi escolhida a faixa com melhor linearidade para a amostra. A amostra do extrato teve quantidades apropriadas transferidas para eppendorfs de 500 µL, em seguida foi adicionado 450,0 µL da solução de DPPH• (23,6 µg/mL em EtOH) e o volume foi completado para 500,0 µL com EtOH, afim de obter concentrações finais que variaram de 1,0 a 400 µg/mL. A mistura ficou sob agitação em aparelho ultrassônico durante 30 minutos, protegida da luz. Uma alíquota da mistura (300 µL) foi transferida para placa de 96 poços, usando como branco EtOH e a absorbância foi detectada em espectrofotômetro Elisa UV-Vis a 517 nm. Todas as determinações foram realizadas em triplicata. Como controle positivo foi empregado o hidroxitolueno butilado (BHT). A percentagem de atividade sequestradora (% AS) foi calculada pela equação:

$$\% AS = \frac{100 \times (A \text{ controle} - A \text{ amostra})}{A \text{ controle}}$$

Onde A controle é a absorbância do controle, contendo apenas a solução etanólica do radical DPPH, e A amostra é a absorbância do radical na presença do extrato ou do padrão. A eficiência antirradicalar foi estabelecida utilizando a análise de regressão linear no intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$) obtido pelo programa estatístico GraphPad Prism 5.0 (DEMO). Os resultados foram expressos através da concentração da amostra necessária para inibir 50% da atividade sequestradora máxima dos radicais mais ou menos o desvio padrão ($CI_{50} \pm D.P.$).

Avaliação da atividade antimicrobiana

Obtenção e padronização das cepas bacterianas

Nesse estudo, foram utilizadas cepas bacterianas *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Salmonella entérica* (ATCC 14028), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), mantidas em cultura-estoque sob refrigeração a -8°C no laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte/ Estácio-CE.

Previamente aos testes, as linhagens bacterianas foram inoculadas e reavivadas em meio Brain Heart Infusion (BHI) caldo a 3,8% e incubadas durante 24 horas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$. Após este pré-cultivo, procedeu-se à

padronização do inóculo, que consistiu na preparação de uma suspensão bacteriana em BHI a 3,8%, com turvação correspondendo a 0,5 da Escala McFarland (1×10^8 UFC/mL). Em seguida essa suspensão foi diluída até 1×10^6 UFC/mL em caldo BHI a 10%, e volumes de 100 µL foram então homogeneizados em placa de microdiluição com 96 poços, acrescido de diferentes concentrações dos extratos, resultando num inóculo final de 1×10^5 UFC/mL.

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A concentração inibitória mínima de *Ervatamia coronaria* e dos antibióticos usados como controle positivo dos testes (Clindamicina, gentamicina, amicamicina, cefalexina e azitromicina), sobre as cepas foi determinada pelo método *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)^[16], a partir da técnica de microdiluição em placas estéreis de 96 orifícios, providas de tampa.

Inicialmente foi pesado 2048 µg do extrato, foi diluído em eppendorf acrescentando 1000 µL de água estéril, de forma a obter uma concentração de 1024 µg/mL. Para preenchimento das placas, adicionando-se 100 µL do meio de cultura BHI a 3,8% em todos os orifícios. Em seguida acrescentou-se 100 µL extrato diluído, homogeneizando e realizando diluições seriadas de 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL. Posteriormente foram distribuídos 5 µL das suspensões dos microrganismos em cada orifício das microplacas.

As placas foram incubadas em estufa a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 24 horas completas, para ocorrer o possível crescimento ou inibição das bactérias frente ao extrato de *E. coronaria* e os antibióticos de controle positivo. Os testes foram realizados em triplicata. A CIM foi avaliada seguido a classificação de critérios da atividade antimicrobiana do extrato, descrita por Holezt *et al.*^[17], com adaptações (**QUADRO 1**).

QUADRO 1: Critérios para avaliação da atividade antimicrobiana de extratos.

CIM	Interpretação
Abaixo de 100 µg/mL	Boa atividade antimicrobiana
Entre 100 e 500 µg/ML	Moderada atividade antimicrobiana
Entre 500 e 1000 µg/ML	Fraca atividade antimicrobiana
Acima de 1000 µg/ML	Inativo

Fonte: Adaptado de Holezt *et al.*^[17]

Resultados e Discussão

A determinação do teor de fenóis totais, obtido através do método de Folin- ciocalteu, foram expressos equivalente ao ácido gálico (EAG) g, do extrato hidroetanólico das folhas de *Ervatamia coronaria* (EEtOH), apresentados na (**TABELA 1**) é de $26,15 \pm 1,82$ (mg GAE/g extrato). O extrato de *E. coronaria* apresenta teor de fenóis totais baixo, assim como mostra a literatura sobre outras espécies da mesma família^[15].

TABELA 1: Teor de fenólicos.

EEtOH	Fenólicos totais (mg GAE/g extrato)
	$26,15 \pm 1,82$

Fonte: Autor.

Pode-se correlacionar positivamente o teor de fenóis totais com a CI_{50} no ensaio de DPPH. Esta avaliação sugere que a *Ervatamia coronaria* pode apresentar algum constituinte químico que contribua de forma efetiva para a ação sequestradora de radicais livres, tendo em vista que os testes foram realizados com o extrato na forma não purificada^[18].

A atividade antioxidante do extrato das folhas verdes de *Ervatamia coronaria*, obtido a partir do extrato não purificado, apresentou CI_{50} no ensaio de DPPH de $32,80 \pm 1,10$ (**TABELA 2**), valor mais elevado que o ácido ascórbico que apresentou CI_{50} de $3,93 \pm 1,14$.

TABELA 2: Teor potencial sequestrador de radicais livres.

Ácido ascórbico	DPPH CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
	$3,93 \pm 1,14$

Fonte: Autor.

A **TABELA 3** apresenta os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) do extrato hidroetanólico de *Ervatamia coronaria*. Nas concentrações testadas o extrato não apresentou atividade de inibição microbiológica $CIM > 1024 \mu\text{g/mL}$, quando submetidas ao teste de inibição nas cepas bacterianas, *Escherichia Coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Salmonella enterica* (ATCC14028), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), sendo assim inviável para pesquisas de importância clínica.

Os valores de CIM para *E. coli* (ATCC 25922) $\geq 426,66 \mu\text{g/mL}$ para o antibiótico azitromicina e $\geq 341,33 \mu\text{g/mL}$ para cefalexina, *S. enterica* (ATCC 14028) $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ do antibiótico azitromicina e $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ de cefalexina, indicam que estes antibióticos inibem o crescimento desta bactéria nestas concentrações, funcionando como controle do teste. Assim como, os valores de CIM para *P. aeruginosa* (ATCC 9027) $\geq 512 \mu\text{g/ml}$ do antibiótico azitromicina, que atuou como controle do teste.

TABELA 3: Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) em $\mu\text{g/mL}$.

Microrganismo	EEtOH	Gentamicina	Amicacina	Clindamicina	Azitromicina	Cefalexina
<i>E. coli</i> ATCC 25922	> 1024	> 1024	> 1024	> 1024	$\geq 426,66$	$\geq 341,33$
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	> 1024	> 1024	> 1024	> 1024	> 1024	> 1024
<i>S. entérica</i> ATCC 14028	> 1024	> 1024	> 1024	> 1024	≥ 128	$\geq 0,5$
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	> 1024	> 1024	> 1024	> 1024	≥ 512	> 1024

Fonte: Autor.

Ervatamia coronaria é um dos gêneros da família Apocynaceae, não apresentando atividade antimicrobiana frente às cepas testadas, mesmo apresentando em seus metabólitos secundários constituintes químicos como, triterpenos, alcaloides e esteroides que geralmente atuam de forma favorável como atividade antimicrobiana^[19].

Outros gêneros da mesma família como: *Tabernaemontana catharinensis*, *Tabernaemontana divaricata*, *Calotropis procera*, evidenciou atividade antimicrobiana significativa em estudos com as cepas bacterianas, as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* apresentam atividade

antimicrobiana^[20]. *Ervatamia chinesis*, outro gênero da família *Apocynaceae* exibe atividade antimicrobiana frente *Bacillus subtilis*^[21].

Desta forma é relevante correlacionar os resultados dos testes do extrato hidroetanólico, com a atividade antioxidante e antimicrobiana de *Ervatamia coronaria*, tendo em vista que os resultados podem ser diretamente interferidos, quando extrato utilizado na forma não purificada, diminuindo assim a concentração destes metabólitos secundários^[22]. Já que a literatura relata atividades terapêuticas satisfatórias em outras espécies da mesma família^[23].

Conclusão

De acordo com os parâmetros analisados no estudo, a espécie analisada apresenta um potencial antioxidante favorável. O extrato apresenta baixo teor de fenóis, além de se mostrar clinicamente irrelevante frente às cepas bacterianas usadas no teste, mesmo contendo nos seus constituintes químicos metabólitos secundários que favorecem para tal atividade. Dessa forma é possível recomendar que esse extrato possa ser um candidato a se tornar um novo fitomedicamento antioxidante, mas não um antibacteriano de origem vegetal.

Salienta-se também que este resultado é específico para esta espécie, já que outras espécies foram testadas antes e apresentaram atividade satisfatória, como consta na literatura, podendo está relacionado a baixa concentração desses metabólitos, tendo em vista que o extrato usado nos testes estava na forma bruta. Assim, faz-se necessária a realização de fracionamento do extrato hidroetanólico, visto que, a planta *Ervatamia coronaria* apresenta metabólitos que favorecem para as atividades farmacológicas testadas.

Referências

1. Argenta SC, Argenta LC, Giacomelli SR, Cezarotto VS. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. **Vivências**. 2011; 7(12): 51-60. ISSN 1809-1636. [http://www.reitoria.uri.br/~vivencias/Numero_012/artigos/artigos_vivencias_12/n12_05.pdf].
2. **Organização Mundial de Saúde (OMS)**. Porto Editora, 2003-2018. Acesso em: 02 Jun. 2018. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf].
3. Santos MO, Ribeiro DA, Macêdo DG, Macêdo MJ, Macedo JG, Lacerda MNS *et al.* Medicinal Plants: versatility and concordance of use in the caatinga área, Northeastern Brazil. **An Acad Bras Ciênc**. 2018; 90(3): 2767-2779. ISSN 1678-2590. [<http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170594>].
4. Zeni ALB, Parisotto AV, Mattos G, Helena ETDS. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, SC, Brasil. **Ciênc Saúde Colet**. 2017; 22: 2703-2712. ISSN 1678-4561. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.18892015>].
5. Dutta S, Dattagupta JK, Biswas S. Enhancement of proteolytic activity of a thermostable papain-like protease by structure-based rational design. **PLoS One**. 2013; 8(5): e62619. [<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08221.x>].
6. Ghosh R, Sibani C, Chakrabarti C, Dattagupta JK, Biswas S. Structural insights into the substrate specificity and activity of ervatamins, the papain-like cysteine proteases from a tropical plant, *Ervatamia coronaria*. **FEBS J**. 2008; 275(3): 421-434. ISSN1742-4658. [<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.06211.x>].

7. Govindarajan M, Sivakumar R, Amsath A, Niraimathi S. Larvicidal efficacy of botanical extracts against two important vector mosquitoes. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. 2012; 16(3): 386-92. ISSN 2284-0729. [<https://www.europeanreview.org/article/1109>].
8. Hullatti K, Pathade N, Mandavkar Y, Godavarthi A, Biradi M. Bioactivity-guided isolation of cytotoxic constituents from three medicinal plants. **Pharmac Biol**. 2013; 5(5): 601-606. ISSN 1744-5116. [<https://doi.org/10.3109/13880209.2012.753919>].
9. Singh N, Kaushik NK, Mohanakrishnan D, Tiwari SK, Sahal D. Antiplasmodial activity of medicinal plants from Chhotanagpur plateau, Jharkhand, India. **J Ethnopharmacol**. 2015; 165: 152-162. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.038>].
10. Torres DDS, Pereira EC, Sampaio PA, Souza NA, Ferraz CA, Oliveira APD *et al*. Influence of extraction process on flavonoid content from *Cnidioscolus quercifolius* pohl (Euphorbiaceae) and antioxidant activity. **Quím Nova**. 2018; 4(7): 743-747. ISSN 1678-7064. [<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170236>].
11. Sales MDC, Sartor EB, Gentili RML. Etnobotânica e etnofarmacologia: medicina tradicional e bioprospecção de fitoterápicos. **Salus J Health Sci**. 2015; 1(1): 17-26. ISSN 2447-7826. [<http://www.salusjournal.org/>].
12. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. **Enferm Infec Microbiol Clin**. 2015; 33(10): 692-699. ISSN 0213-005X. [<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>].
13. Torres-Rêgo M, Furtado AA, Bitencourt MAO, Lima MCJS, Andrade RCLC, Azevedo EP *et al*. Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). **BMC Compl Altern Med**. 2016; 16(1): 275. ISSN 1472-6882. [<https://doi.org/10.1186/s12906-016-1259-x>].
14. Slinkard K, Singleton VL. Total phenol analyzes: automation and comparison with manual methods. **Amer J Enol Viticult**. 1977; 28(1): 49-55. ISSN 0002-9254. [<http://www.ajevonline.org/content/28/1/49.short>].
15. Silva TMS, Santos FP, Rodrigues AE, Silva EMS, Silva GS, Novais JS *et al*. Phenolic compounds, melissopalynological, physicochemical analysis and antioxidant activity of jandaira (*Melipona subnitida*) honey. **J Food Comp Anal**. 2013; 28(1): 10-18. ISSN 0889-1575. [<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2012.08.010>].
16. Clinical and laboratory standards institute. **Method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard-third edition M27-A3**. CLSI, Wayne, PA, USA, 2008. [<https://www.clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m27/>].
17. Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DA. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Rev Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2002; 97(7): 1027-1031. ISSN 1678-8060. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762002000700017>].
18. Silva MLC, Silva CR, Santos SA, Bello MGK. Compostos fenólicos, carotenoides e atividade antioxidante em produtos vegetais. **Semina: Ciênc Agr**. 2010; 31(3): 669-682. ISSN 1676-546X. [<https://www.redalyc.org/html/4457/445744097017/>].
19. Oliveira NT, Almeida SSMS. Análise fitoquímica, citotóxica e antimicrobiana do extrato bruto etanólico das folhas da espécie *Ambelania acida* Aublet (Apocynaceae). **Biota Amazônia**. 2016; 6(1): 20-25. ISSN 2179-5746. [<https://www.redalyc.org/html/4457/445744097017/>].
20. Sumitha J, Padmalatha C, Singh AR. Antibacterial efficacy of *Moringa oleifera* and *Tabernaemontana divaricate* flower extracts on ocular Pathogens. **Int J Curr Microbiol App Sci**. 2015; 4(5): 203-216. ISSN 2319-7706. [<https://www.ijcmas.com/vol-4-5/>].

21. Yu HF, Qin XJ, Ding CF, Wei X, Yang J, Luo JR *et al.* Nepenthe-Like Indole Alkaloids with Antimicrobial Activity from *Ervatamia chinensis*. **Organic letters**. 2018; 20(13): 4116-4120. ISSN 1523-7052. [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01675>].
22. Mathivanan T, Govindarajan M, Elumalai K, Krishnappa K, Ananthan A. Mosquito larvicidal and phytochemical properties of *Ervatamia coronaria* Stapf. (Family: Apocynaceae). **J Vector Borne Dis**, 2010; 47 (3): 178-180. PMID: 20834089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20834089/>.
23. Rath R, Chakraborti PS. Recent research assessment in pharmacological activity of *Ervatamia coronaria* roots. **Intern J Emerging Trends Res**. 2016; 1(4):06-10. ISSN 2455-6130. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20834089/>].

Histórico do artigo | Submissão: 14/11/2019 | Aceite: 12/03/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Barros RA, Sousa Júnior DL, Caldas FRL, Mendes RC. Potencial antioxidante e atividade antimicrobiana do extrato hidroetanólico de *Ervatamia coronaria* (Apocynaceae). **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 206-214. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/899>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



(*Cajanus cajan* (L.) Millsp.) Fabaceae: uma revisão dos principais constituintes químicos e atividades farmacológicas

(*Cajanus cajan* (L.) Millsp.) Fabaceae: a review of major chemical constituents and pharmacological activities

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.847>

Teixeira, Erika Maria Gomes Ferreira¹; Silva-López, Raquel Elisa^{1*}.

¹Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Tecnologia em Fármacos/ Farmanguinhos, Departamento de Produtos Naturais, Laboratório de Química de Produtos Naturais, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, CEP 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: raquel.lopez@fiocruz.br.

Resumo

As leguminosas do gênero *Cajanus* são principalmente conhecidas pela espécie *Cajanus cajan*, vulgarmente denominada de “feijão guandu” e *pigeonpea*, originária da Ásia foi levada para a África e as Américas. Ela é cultivada em todas as regiões tropicais e semi-tropicais do mundo e utilizada como planta fitorremediadora de solos, para renovação de pastagens degradadas, na alimentação (animal e humana), além dos empregos farmacológicos. Seus principais componentes biologicamente ativos incluem alcaloides, flavonoides, açúcares redutores, antraquinonas, taninos, fenóis, triterpenoides, peptídeos, proteínas e carboidratos. Os flavonoides parecem ser os grandes responsáveis pelas propriedades farmacológicas, contudo, outros compostos, como os peptídeos inibidores de proteases, assim como suas atividades biológicas estão sendo muito investigados. O feijão guandu é amplamente utilizado pela medicina tradicional para o tratamento de diferentes tipos de patologias, especialmente diabetes, doenças parasitárias e outros tipos infecções.

Palavras-chave: *Cajanus cajan*. Feijão guandu. Inibidores de proteases. Metabólitos secundários. Atividades farmacológicas.

Abstract

Legumes of *Cajanus* genus are mainly known for *Cajanus cajan* specie, known as “guandu beans” and *pigeonpea*, originated from Asia was brought to Africa and the Americas. It is cultivated in all tropical and semi-tropical regions in the world and used as a soil phytoremediation plant, renewal of degraded pastures, animal and human consumption, in addition to pharmacological uses. The main biological active substances include alkaloids, flavonoids, reducing sugars, anthraquinones, tannins, phenols, triterpenoids, proteins and carbohydrates. Flavonoids appear to be largely responsible for pharmacological properties, however, other compounds, such as protease inhibitors, as well as biological activities have been studied. Guandu beans

is widely used by traditional medicine to treat different types of conditions, especially diabetes, parasitic and other types of infections.

Keywords: *Cajanus cajan*. Guandu bean. Protease inhibitors. Secondary metabolism. Pharmacological activities.

Introdução

O gênero *Cajanus* é constituído por cerca de 34 espécies, a maioria delas encontradas na Índia, das quais 18 são endêmicas na Ásia e 13 na Austrália e uma na África Ocidental^[1]. No Brasil as espécies deste gênero não são endêmicas, mas podem ser observadas em todos os estados do território brasileiro, inclusive no Sul do Brasil, cujas médias de temperatura anual são mais baixas^[2]. Seus principais produtores estão na Índia, África e América Central. Tais espécies são amplamente cultivadas nas regiões tropicais e semi-tropicais, e são leguminosas importantes na produção de grãos destas regiões e também auxiliam no enriquecimento de solos através da fixação de nitrogênio e de micronutrientes. Suas folhas são utilizadas como forragem devido ao alto teor de proteínas (20-25%) e suas sementes empregadas na produção de alimentos e rações animais^[1]. A espécie *Cajanus cajan* é a mais cultivada no mundo e, portanto, a mais estudada dentre todas as espécies do gênero *Cajanus*^[3].

Metodologia

O presente trabalho foi realizado através de um levantamento bibliográfico sobre a espécie *Cajanus cajan*. No período de 2019 a 2021 foi realizado um levantamento nas bases de publicações científicas PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Acadêmico, utilizando-se as palavras-chave *Cajanus cajan*, inibidores de proteases, composição química e atividades farmacológicas. As 77 publicações selecionadas, dentre artigos e livros incluídas neste manuscrito, reportaram pesquisas científicas sobre as diferentes moléculas encontradas na espécie, tanto de metabólitos primários quanto de metabólitos secundários, abordando suas respectivas atividades farmacológicas, no período de 1976 a 2021, bem como algumas características botânicas de *C. cajan*.

Resultados e Discussão

Cajanus cajan é uma espécie, vulgarmente conhecida como feijão-guandu, guandu, falso café, frijol de árbol, cumandái, *pigeonpea* (do inglês), membro da família Fabaceae, subfamília Faboideae (**TABELA 1**)^[4]. Trata-se de uma leguminosa arbustiva anual ou perene originária da Ásia, e através do tráfico de escravos foi levada até a África Oriental e de lá para as Américas, onde se tornou amplamente distribuída e semi-naturalizada. As plantações de *C. cajan* ocupam uma área aproximada de 3,85 milhões de hectares, e possuem uma produção anual de 2,68 milhões de toneladas do grão, sendo a sexta cultura de leguminosas de maior importância no mundo, principalmente em países africanos e asiáticos^[3]. O feijão guandu é a principal fonte de proteínas para mais de um bilhão de habitantes em países em desenvolvimento, além de ser importante fonte de vitaminas do complexo B e de minerais. É cultivado em sistemas de agricultura familiar, constituindo importantes fontes de alimento e renda^[5].

TABELA 1: Classificação científica de *Cajanus cajan*.

Reino	Plantae
Divisão	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordem	Fabales
Família	Fabaceae
Sub-família	Faboideae
Tribo	Faseoleae
Subtribo	Cajaninae
Gênero	<i>Cajanus</i>
Espécie	<i>cajan</i>

É uma planta melhoradora de solos por ser utilizada como adubo verde, para renovação de pastagem e na alimentação de animais e humanos^[4]. Suas sementes são fontes de proteínas, sendo constituídas de aproximadamente 18-26% de proteínas e 51-58% de carboidratos^[6]. Elas fornecem os aminoácidos essenciais como lisina, tirosina, e arginina e são ricas em potássio, fósforo, magnésio, cálcio e iodo (TABELA 2)^[7]. Por este motivo, são utilizadas na Índia como base da alimentação, o que torna este país o principal produtor, contribuindo com quase 90% da produção mundial total. Além das proteínas, os flavonoides (substâncias marcadoras das leguminosas), as cumarinas e os estilbenos foram reportados em diversas partes do vegetal. Tais constituintes apresentaram diferentes atividades terapêuticas no tratamento de diversas enfermidades, dentre elas, diabetes, malária e hiperglicemias^[8].

TABELA 2: Composição nutricional de sementes maduras de *C. cajan*.

Valor nutricional (por 100 g)	
Energia	343 kcal
Carboidratos	62,78 g
Fibra	15 g
Gordura	1,49 g
Proteína	21,7 g
Tiamina (vit. B1)	0,643 mg
Riboflavina (vit. B2)	0,187 mg
Niacina (vit. B3)	2,965 mg
Ácido pantotênico (B5)	1,266 mg
Vitamina B6	0,283 mg
Folato (vit. B9)	456 µg
Cálcio	130 mg
Ferro	5,23 mg
Magnésio	183 mg
Manganês	1,791 mg
Fósforo	367 mg
Potássio	1392 mg
Sódio	17 mg
Zinco	2,76 mg

O feijão-guandu é um arbusto de haste única ereta de um a dois metros de altura, levemente ramificado e com pelos. Suas raízes são profundas (até 3 m) e noduladas, além de possuírem raízes laterais. As folhas

são trifolhadas com folíolos lanceolados ou elípticos, com 4 a 10 cm de comprimento e 3 cm de largura (**FIGURA 1**). As flores são amarelas, em racimos pedunculados esparsos, com cerca de 1,5 cm de comprimento e suas vagens, também com pelos, possuem de 4 a 7 cm de comprimento e 1 cm de largura, contendo de duas a sete sementes^[3].

FIGURA 1: *Cajanus cajan*, suas folhas trifolhadas são características do gênero. As flores amarelas são pertencentes a espécie.



Composição química

As plantas possuem grande capacidade de síntese de moléculas orgânicas oriundas do metabolismo primário e secundário. O metabolismo primário compreende o conjunto de reações universais, que acontecem em todos os organismos vivos e, portanto, é conservado entre todas as espécies de organismos. Ele garante os processos essenciais à vida da planta, como fotossíntese, respiração oxidativa, transporte de solutos, movimentos celulares, dentre outros e se caracteriza por uma grande produção de metabólitos primários como carboidratos, lipídeos e proteínas. Por outro lado, o metabolismo secundário caracteriza-se pela biossíntese, em pequena escala, de moléculas com grande diversidade e complexidade química e estrutural, como terpenos, compostos fenólicos e alcaloides, que apresentam distribuição restrita dentro do Reino vegetal, tendo papel adaptativo das plantas ao meio ambiente. São importantes nas relações entre a planta e o ambiente onde se encontram, na defesa contra microrganismos, insetos e patógenos, proteção contra raios UV, atração de polinizadores, atração de animais dispersores de sementes, dentre outras funções. Tanto metabólitos primários quanto os secundários têm sido empregados para diversos propósitos terapêuticos, seja como nutracêuticos ou medicamentos, devido à grande variedade estrutural e funções biológicas que desempenham. Os metabólitos primários originam os secundários através de vias específicas e em determinadas condições impostas pelas variações ambientais e sua produção varia de acordo com a família botânica^[9].

Metabólitos primários

As proteínas são os metabólitos primários mais importantes da natureza e em plantas estão envolvidas na manutenção da estrutura de organelas, no armazenamento de aminoácidos e de energia, na catálise e na

regulação das reações metabólicas, nos diferentes mecanismos de defesas e outras funções essenciais ao vegetal. As proteínas de defesa em *C. cajan* são as mais estudadas e dentre elas incluem as lectinas, as enzimas proteolíticas e os inibidores enzimáticos como os da α -amilase e os inibidores de protease (IPs)^[10].

As lectinas ou hemaglutininas são glicoproteínas estruturalmente heterogêneas, capazes de reconhecer carboidratos específicos em moléculas livres ou ligadas às células e podem ser caracterizadas pela sua grande capacidade de aglutinar eritrócitos. São encontradas em maior quantidade nos grãos de leguminosas e compreendem um mecanismo de defesa contra insetos, fungos e parasitos^[11]. Em *C. cajan* foi encontrada uma lectina de 34 kDa, contudo sua função ainda não foi elucidada^[12].

As enzimas proteolíticas ou proteases clivam ligações peptídicas em proteínas e peptídeos e modificam irreversivelmente seus substratos e são essenciais na fisiologia da planta, bem como na defesa contra agentes agressores^[13]. Em sementes de *C. cajan* foram encontradas duas isoformas de leucina aminopeptidase com massas moleculares aproximadas de 97 e 42,8 kDa. Essas enzimas são exopeptidases e catalisam a hidrólise de resíduos amino terminais contendo leucina em substratos proteicos ou peptídicos, contudo sua função no vegetal ainda é desconhecida^[14].

Os inibidores enzimáticos são as principais proteínas de defesa vegetal. Um inibidor bifuncional de α -amilase/tripsina foi purificado das sementes de feijão guandu e sua análise zimográfica revelou que ele é uma glicoproteína dimérica formada por cadeias de 60,2 kDa e 56 kDa respectivamente. Este inibidor teve maior poder inibitório contra α -amilase do que para tripsina. Além disso, sua atividade e estrutura foi muito estável em uma ampla faixa de pH (4-11) e em diferentes temperaturas, contudo, foi desnaturado em temperaturas acima de 80°C^[15].

Os IPs de plantas são proteínas que interagem por ligações químicas fracas no sítio ativo ou em outros locais das enzimas proteolíticas (da própria planta ou de proteases digestivas de mamíferos, insetos, bactérias e fungos), impedindo que ela realize a clivagem das ligações peptídicas. Tais IPs estão distribuídos em todos os organismos vivos, realizando diversas funções fisiológicas e nas plantas constituem um dos mais importantes mecanismos de defesa contra microrganismos, pragas, insetos, predadores em geral e patógenos por serem também induzidos mediante aos ataques destes organismos^[16,17]. Estes inibidores geralmente possuem baixo peso molecular e podem ser constituídos por uma ou mais cadeias polipeptídicas. Além disso, são classificados de acordo com o tipo de proteases que inibem em: inibidores de serino, cisteíno, aspártico e metalo-proteases^[17]. As serino proteases são as enzimas proteolíticas mais abundantes e estudadas da natureza, sendo assim, seus inibidores também o são. A grande estabilidade às variações de temperatura e de pH, observada nestes IPs, deve-se ao seu peso molecular reduzido, estrutura compacta e a presença de muitas pontes de enxofre^[18]. Em plantas, estes inibidores são encontrados em sementes de espécies das famílias *Fabaceae* ou *Leguminosae*, *Brassicaceae*, *Poaceae* além de tubérculos das *Solanaceae*. Em insetos, os IPs de planta interferem na digestão do trato digestório por terem a habilidade de inibir suas proteases, impedindo assim a digestão e absorção de nutrientes, especialmente aminoácidos^[19,20-22].

C. cajan é uma importante fonte de IPs, principalmente nas sementes, já que este órgão possui alto teor proteico. Inicialmente foram purificados dois IPs em sementes: um inibidor de 15 kDa que inibiu a atividade da tripsina e quimotripsina (*Cajanus* trypsin-chymotrypsin inhibitor) e outro, de 10,5 kDa, que inibiu apenas a tripsina (*Cajanus* trypsin inhibitor). Ambos estáveis até 80°C e em diferentes valores de pHs^[23]. Outros IPs

do tipo tripsina de 14 kDa, denominado de CCPI, obtido de sementes inibiu tanto tripsina (87%), quanto quimotripsina (50%). CCPI foi desnaturado em temperaturas superiores a 100°C e apresentou atividade inibitória entre os pHs de 6 a 10^[24]. Ele apresentou, também, citotoxicidade seletiva para linhagem de células de adenocarcinoma alveolar humano (A549). Contudo, não foi citotóxico para linhagem de células normais de rim de embrião humano (HEK 293) e o modelo da sua estrutura tridimensional é ilustrado na **FIGURA 2**^[25]. Também de sementes foi purificado o IP grãos vermelhos, da família Bowman Birk, com atividade contra tripsina e quimotripsina, massas de 8,5 e 16,5 kDa, estável em temperaturas de até 100°C^[26]. Este IP afetou o crescimento e o desenvolvimento das larvas de *Achaea janata*^[27,28]. Em folhas de *C. cajan* também foram reportados IPs do tipo tripsina que inibiram proteases digestivas de mariposas *Helicoverpa armigera*, tais inibidores foram estáveis em diferentes valores de pH e temperaturas até 80°C^[29].

FIGURA 2: Exemplo de modelo da estrutura de um IP de *C. cajan* (CCPI). A estrutura tridimensional do CCPI possui 3 α -hélices e 3 β -hélices^[25].



Metabolismo secundário

Os constituintes químicos estudados em diferentes partes de *C. cajan* são alcaloides, flavonoides, antraquinonas, taninos, fenóis, triterpenoides e saponinas. Suas folhas são ricas em flavonoides e estilbenos, além de possuírem saponinas, taninos, açúcares redutores, resinas e terpenos^[30]. Alguns flavonoides como luteolina, apigenina, quercetina e isorhamenetina, 2,2-O-metilcajanona, 2-hidroxigenisteína, 5,7,2-trihidroxiisoflavona e cajanina também foram identificados nas folhas^[8].

As raízes apresentaram isoflavonoides, como genisteína e genistina, com atividade antioxidante^[31]. O cajanol é uma isoflavona que induziu morte de plasmódios e determinadas espécies de fungos, em cultura, e foi citotóxico para células de câncer de mama^[32]. Nas raízes também foram identificadas outras substâncias, como: α -amirina, β -sutosterol, cajaflavanona, cajoisoflavona, cajanona, cajaquinona, concajanina, ferreirina, isogenisteína, lupeol^[3].

As sementes das leguminosas na verdade são seus frutos e que auxiliam na dispersão do material genético, promovem a propagação e perpetuação da espécie, protegem e fornecem ao embrião os nutrientes necessários para o seu desenvolvimento inicial, quando ocorre a germinação. Portanto, constituem órgãos de armazenamento de energia, principalmente de produtos do metabolismo primário como: proteínas e peptídeos, carboidratos - principalmente o amido - e lipídeos como os triacilgliceróis. Em relação aos metabólitos

secundários, foram observados compostos fenólicos e alcaloides, mas não foram identificados quanto à estrutura^[33]. A **TABELA 3** apresenta as principais substâncias isoladas dos diferentes órgãos de *C. cajan*.

TABELA 3: Alguns metabólitos secundários identificados em *C. cajan*.

Classe	Molécula	Parte da planta	Referência
Isoflavanona	2-O-metilcajanona	Raiz	[34]
	2-hidroxigenisteína	Raiz	[35,36]
	Cajanol	Folha e raiz	[32]
	Cajanona	Raiz	[37,38]
Flavona	Apigenina	Folha	[39]
	Luteolina	Folha	[39]
	Orientina	Folha	[40]
	Vitexina	Folha	[40]
	Isovitexina	Folha	[41]
	Apigenin-6,8-di-C- α -rabinopiranosideo	Folha	[42]
Isoflavona	Biochanina A	Folha e raiz	[35]
	Cajaisoflavona	Raiz	[43]
	Genisteína	Raiz	[31,35]
	Genistina	Raiz	[31]
	Isogenisteína	Raiz	[44]
	Formononentin	Folha e raiz	[45]
Flavanona	Cajaflavanona	Raiz	[46]
	Pinostrobina	Folha	[35]
	Naringenina	Folha	[42]
Flavonol	Isorhamenetina	Folha	[47]
	Quercetina	Folha	[47]
Antocianidina	Crisantemina	-	[48]
	Peonidin 3-glucosideo	-	[48]
Estilbeno	Cajaninestilbeno	Folha	[39]
	Cajanina	Folha	[32]
	Longistilina A	Folha	[32,35]
	Longistilina C	Folha	[32,35]
Chalcona	Pinostrobina chalcona	Folha	[45]
Cumarina	Cajanuslactona	Folha	[30]
Antraquinona	Cajaquinona	Raiz	[49]
Triterpeno	Ácido betulínico	Raiz	[35]
Saponina	-	Folha	[3,8]

* (-) sem descrição

Usos e potenciais usos farmacológicos

C. cajan é uma planta popularmente conhecida e utilizada para nutrição devido ao alto teor de nutrientes em seus frutos (sementes), especialmente de proteínas, e por serem grãos verdes palatáveis, substituem as ervilhas. O seu uso medicinal é descrito em diferentes países que têm usado o feijão guandu para o tratamento da diabetes, além disso, suas folhas e caule são empregados em gengivites e estomatites. Nas comunidades tribais de Bangladesh a planta é usada também para tratar o diabetes e como estimulante energético. Já na medicina tradicional chinesa suas folhas são empregadas como analgésico, antiparasitário e na terapia da isquemia necrótica da cabeça femoral^[3]. A **TABELA 4** apresenta os principais usos etnofarmacológicos de *C. cajan* no Brasil.

TABELA 4: Usos etnofarmacológicos de *C. cajan* em comunidades do Brasil.

Comunidades e locais	Parte da planta	Uso etnofarmacológico	Referência
Ribeirinhos, Araguaia (MT)	Folhas	Choque térmico, gripe, pneumonia, sinusite, constipação intestinal, reumatismo, dor no corpo	[50]
Vale de Juruena (MT)	-	Cicatrização de feridas, lesão interna, infecção vaginal, gripe, reumatismo, infecção urinária	[51]
Santo Antônio, Barbalha (CE)	Folha	Bronquite, resfriado, dor de garganta, febre e tosse	[52]
Barreiro Grande, Crato (CE)	Raízes	Gripe e inflamação na garganta	[53]
Catolé, Moreilândia (PE)	Raízes	Tosse, gripe, expectorante, bronquite, asma	[53]
Betânia, Barbalha (CE)	Raízes	Gripe, febre, tosse, asma, dor de barriga	[53]
Carão e Letreiro, Altinho (PE)	Sementes	Vermes	[54]
Marudá, Marapanim (PA)	Folhas	Dor de cabeça, acidente vascular cerebral, dor de dente	[55]
Quissamã (RJ)	Flores e folhas	Úlceras, feridas, problemas nas vias respiratórias, hemorragia, diurético	[56]
Tribo pataxó	Folhas	Dor de cabeça	[57]
Curuaru (PE)	Sementes	Acidente vascular cerebral, labirintite	[58]
Quilombola, Chapada da Natividade (TO)	Folhas	Hemorragia, tosse, bronquite, inflamação de garganta	[59]
Buritiz (MG)	Folhas	Dores na coluna	[60]
Quilombola, Bocaina (MT)	Folhas	"Impachação", dor de estômago	[61]
Solânea (PB)	Folhas	Gastrite, rouquidão	[62]
Canaã, Maceió (AL)	Folhas	Doença do sistema cardiovascular	[63]
Palmeira, Cuité (PB)	Folhas	Inflamação de dente	[64]
Quilombola, Abaetetuba (PA)	Folhas	Constipação e febre	[65]
Jupi (PE)	Semente	Hipertensão	[66]

*(-) sem descrição

Como mostrado na **TABELA 3**, foram identificados constituintes de diversas classes químicas e em diferentes partes de *C. cajan*. Alguns de seus efeitos farmacológicos já foram estudados em estilbenos, flavonas, fitoesteróis e cumarinas para o tratamento da diabetes, hepatites, malária, cânceres e hiperglicemia. Outras atividades foram observadas para o feijão guandu como antioxidante e a anti-bacteriana^[8].

O poder antibacteriano foi principalmente atribuído à cumarina cajanuslactona isolada em extratos de folhas, juntamente com a pinostrobin e o ácido cajaninestilbeno^[30,35,39]. Estes extratos inibiram com sucesso a proliferação de *Salmonella typhimurium*. Além disso, as substâncias mais encontradas em *C. cajan*, os

flavonoides e estilbenos, induziram morte de *S. thypimurium*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*^[67]. O extrato de folhas obtido a partir da extração com fluido supercrítico mostrou grande capacidade citotóxica contra *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* e *Bacillus subtilis*^[48]. O óleo essencial extraído de folhas em microondas sem solvente e hidrodestilação mostraram excelente atividade contra bactérias gram positivas e gram negativas, como *B. subtilis* e *Propionibacterium acnes*, *S. aureus* e *Proteus vulgaris*^[68].

Logistilina A e ácido betulínico, obtidos de extratos etanólicos de folha e raiz de *C. cajan*, respectivamente, demonstraram atividade contra o *Plasmodium falciparum*, agente etiológico da forma mais grave e letal da malária^[35].

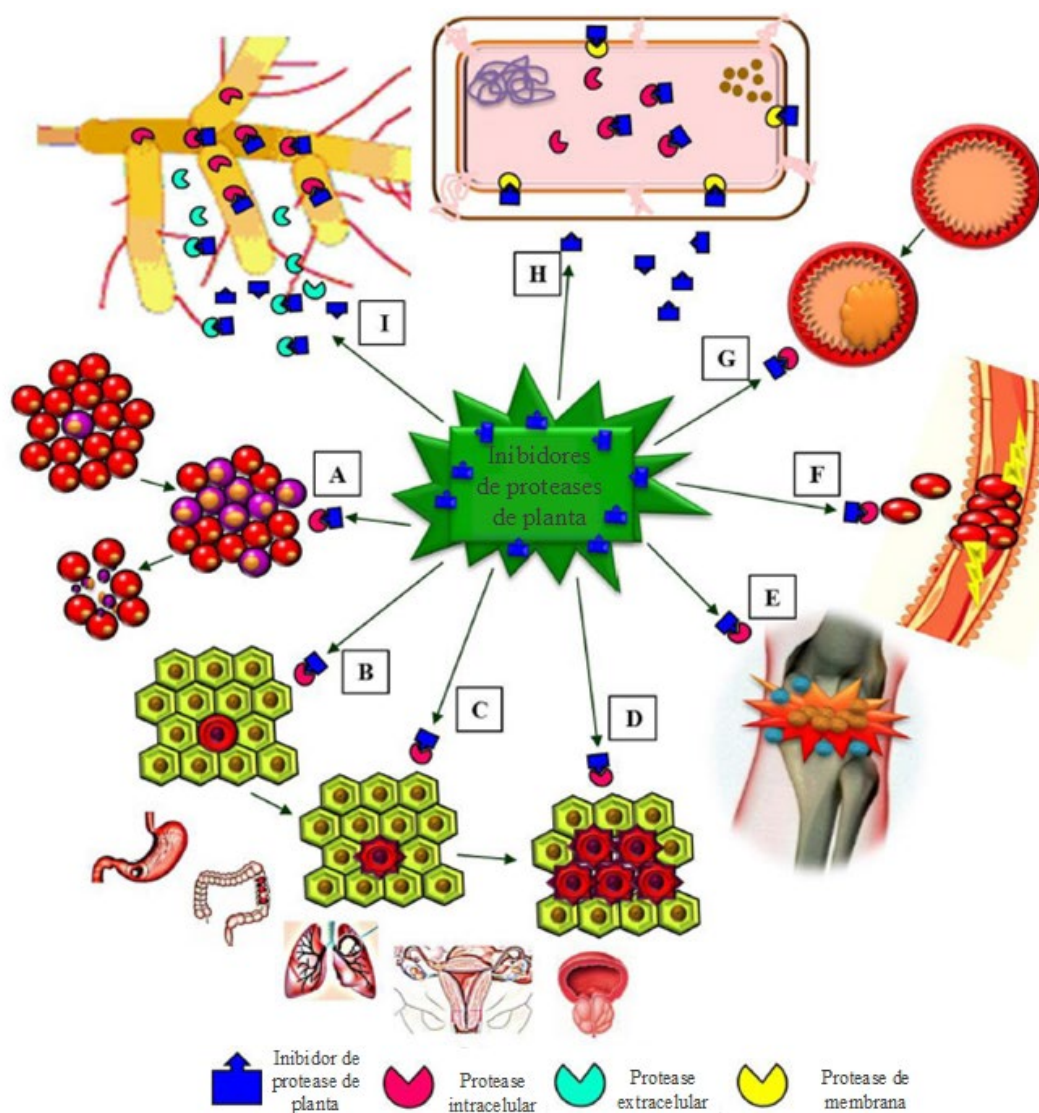
A atividade anticâncer foi observada para o cajanol isolado de raízes de *C. cajan*. O efeito citotóxico foi observado em linhagens de células de adenocarcinoma mamário através da interrupção do ciclo celular e indução da apoptose via mitocondrial-dependente mediada por radicais livres do oxigênio^[32]. Outra molécula isolada de *C. cajan* com propriedades de inibição do crescimento de linhagens de células de câncer de mama foi o ácido cajaninestilbeno, que possui estrutura semelhante ao estrogênio. O extrato metanólico de *C. cajan* mostrou alta citotoxicidade contra muitas linhagens de células tumorais^[69].

Uma expressiva atividade antioxidante foi observada em extratos etanólicos de folhas, de onde foram isolados quatro compostos com natureza química de estilbenos e flavonoides: o ácido cajaninestilbeno, pinostrobin, vitexina e orientina^[70,71,3]. A pinostrobin, uma flavanona^[35], inibiu os canais de sódio-dependentes de voltagem em cérebros de mamíferos, apresentando perfil semelhante aos fármacos que bloqueiam tais canais^[72]. Além disso, como mencionado anteriormente, *C. cajan* tem sido usado como um sedativo na Medicina Tradicional Chinesa. Os estilbenos apresentaram efeito hipocolesterolêmico em ratos com hipercolesterolemia induzida por dieta^[73].

Um extrato metanólico de folhas de feijão guandu reduziu a glicemia de ratos diabéticos, em jejum e, seu efeito hipoglicemiante foi observado por 4 a 6 h^[74]. O mesmo extrato foi hepatoprotetor em camundongos tratados com tetracloreto de carbono (CCl₄)^[75].

Recentemente, a busca por fármacos biológicos de plantas, como proteínas, vem crescendo justamente por apresentarem maior especificidade no tratamento de diferentes patologias. Alguns compostos que são considerados fatores anti-nutricionais como lectinas e IPs mostraram-se boas alternativas no tratamento e na prevenção de diferentes tipos de cânceres, e na terapia da obesidade e hipertensão. Algumas atividades biológicas de IPs de plantas já foram descritas, como a indução da apoptose de células leucêmicas (A), interferindo na iniciação (B), na proliferação (C) e na progressão (D) de diversos estágios e tipos de tumores e também, como agentes anti-inflamatórios (E), anticoagulantes (F), cardioprotetores (G) e antimicrobianos (H e I)^[76] (**FIGURA 3**). Em *C. cajan*, estas moléculas foram principalmente relacionadas à atividade inseticida, mas o CCPI, um IP de sementes, apresentou atividade inibidora da proliferação de linhagens celulares de adenocarcinoma alveolar humano^[25]. Além disso, foi reportado que um extrato aquoso contendo flavonoides, cumarinas e terpenos, apresentou uma importante atividade inibidora de tripsina capaz de inibir o crescimento de linhagem de células de melanoma em cultura^[77].

FIGURA 3: Atividades biológicas de inibidores de proteases de plantas. Atuam contra cânceres, microrganismos, como cardioprotetores, anti-inflamatórios e anti-coagulantes.



Fonte: adaptado de Srikanth & Chen [76].

Conclusão

Cajanus cajan é uma leguminosa tropical, amplamente utilizada como planta medicinal em comunidades tradicionais, além de ser importante fonte de proteínas na dieta de vários países. Existem muitos estudos sobre os seus constituintes químicos e suas respectivas atividades biológicas e ou farmacológicas, inicialmente atribuídas aos seus metabólitos secundários, principalmente os flavonoides e seus derivados. Contudo, tem sido observado que os constituintes de seu metabolismo primário, especialmente as proteínas com atividade inibidora de proteases, são potenciais moléculas terapêuticas para diversas enfermidades e condições.

Referências

1. Mallikarjuna N, Saxena KB, Jadhav DR. *Cajanus*. In: Kole C. (eds). **Wild crop relatives: genomic and breeding resources, legume crops and forages**. 2010; 21-33. ISBN: 978-3-642-14387-8. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9572-7_7].
2. *Cajanus* in Flora do Brasil 2020 em construção. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: [<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB82708>]. Acesso em: 14 Ago. 2019.
3. Pal D, Mishra P, Sachan N, Ghosh AK. Biological activities and medicinal properties of [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] **J Adv Pharm Technol Res**. 2011; 2(4): 207-214. ISSN 2231-4040. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255353/>].
4. Azevedo RL, Ribeiro GT, Azevedo CLL. Feijão Guandu: Uma planta multiuso. **Rev Fapese**. 2010; 3: 81-86. ISSN 1808-477X. [http://www.fapese.org.br/revista_fapese/v3n2/artigo8.pdf].
5. Mula MG, Saxena KB. **Lifting the level of awareness on pigeon pea: a global perspective** (International Crops Research Institute for the Semi-Arid Tropics, 2010). 2010. ISBN: 9789290665359. [<http://oar.icrisat.org/id/eprint/193>].
6. Odeny DA. The potential of pigeonpea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] in Africa. **Nat Resour Forum**. 2007; 31: 297-305. ISSN 1477-8947. [<https://doi.org/10.1111/j.1477-8947.2007.00157.x>].
7. Saxena KB, Kumar RV, Sultana R. Quality nutrition through pigeonpea: a review. **Health**. 2010; 11: 1335-1344. ISSN 1949-5005 [<https://doi.org/10.4236/health.2010.211199>].
8. Orni PR, Ahmed SZ, Monefa M, Khan T, Dash PR. Pharmacological and phytochemical properties of *Cajanus cajan* (L.) Huth. (Fabaceae): a review. **Int J Pharmaceut Sci Res**. 2018; 3(2): 27-37. ISSN 2455-4685. [https://www.researchgate.net/publication/330016234_Pharmacological_and_phytochemical_properties_of_Cajanus_cajan_L_Huth_Fabaceae_A_review].
9. Pereira RJ, Cardoso MG. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **J Biotechnol Biodiver**. 2012; 3: 146-15. ISSN 2179-4804.
10. Clemente M, Corigliano MG, Pariani AS, Sánchez-López EF, Sander VA, Ramos-duarte VA. Plant serine protease inhibitors: biotechnology application in agriculture and molecular farming. **Int J Mol Sci**. 2019; 20(6): 1345. ISSN 1422-0067. [<https://doi.org/10.3390/ijms20061345>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30884891/>].
11. Askar A. Faba beans (*Vicia faba* L.) and their role in the human diet. **Food Nut**. 1986; 8(3): 15-24. ISSN 1654-661X. [<https://doi.org/10.1177/156482658600800309>].
12. Siddiqui S, Hasan S, Salahuddin A. Isolation and characterization of *Cajanus cajan* lectin. **Arch Biochem Biophys**. 1995; 319(2): 426-431. ISSN 0003-9861. [<https://doi.org/10.1006/abbi.1995.1313>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7786024>].
13. Silva-López RE, Gonçalves RN. Therapeutic proteases from plants: biopharmaceuticals with multiple applications. **J Appl Biotechnol Bioeng**. 2019; 6(2): 101-109. ISSN 2572-8466. [<https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00180>].
14. Rawlings ND, Tolle DP, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidase inhibitors. **Biochem**. 2004; 378(3): 705-716. ISSN 1520-4995. [<https://doi.org/10.1042/bj20031825>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14705960>].
15. Gadge PP, Wagh SK, Shaikh FK, Tak RD, Padul MV, Kachole MS. A bifunctional α -amylase/trypsin inhibitor from pigeonpea seeds: purification, biochemical characterization and its bio-efficacy

- against *Helicoverpa armigera*. **Pestic Biochem Physiol.** 2015; 125: 17-25. ISSN 0048-3575. [<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.06.007>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615146>].
16. Zhu-Salzman K, Zeng R. Insect response to plant defensive protease inhibitors. **Ann Rev Entomol.** 2015; 60: 233-252. ISSN 1545-4487. [<https://doi.org/10.1146/annurev-ento-010814-020816>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341101>].
17. Silva-López RE. Proteases inhibitors originated from plants: useful approach for development of new drug. **Rev Fitos.** 2009; 4: 108-119. ISSN 1808-9569. [<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/90>].
18. Gomes MTR, Oliva ML, Lopes MP, Salas CE. Plant proteinases and inhibitors: an overview of biological function and pharmacological activity. **Curr Prot Pept Sci.** 2011; 12(5): 417-436. ISSN 1875-5550. [<https://doi.org/10.2174/138920311796391089>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418018>].
19. De Leo F, Volpicella M, Licciulli F, Liuni S, Gallerani R, Ceci LR. Plant-PIs: a database for plant protease inhibitors and their genes. **Nuc Acid Res.** 2002; 30: 347-348. ISSN 1362-4962. [<https://doi.org/10.1093/nar/30.1.347>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99076/>].
20. Nielsen PK, Bonsager BC, Fukuda K, Svensson B. Barley alpha-amylase/ subtilisin inhibitor: structure, biophysics and protein engineering. **Biochem Biophys Acta.** 2004; 1696(2): 157-164. ISSN 0304-4165. [<https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2003.09.019>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14871656>].
21. Van Der Hoorn RAL, Jones DJG. The plant proteolytic machinery and its role in defense. **Curr Op Plant Biol.** 2004; 7(4): 400-407. ISSN 1369-5266. [<https://doi.org/10.1016/j.pbi.2004.04.003>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231262>].
22. Oliva MLV, Ferreira RS, Ferreira JG, De Paula CA, Salas CE, Sampaio MU. Structural and functional properties of kunitz proteinase inhibitors from leguminosae: a mini review. **Curr Prot Pept Sci.** 2011; 12: 348-57. ISSN 1875-5550. [<http://dx.doi.org/10.2174/138920311796391061>].
23. Godbole SA, Krishna TG, Bhatia CR. Further characterisation of protease inhibitors from pigeon pea (*Cajanus cajan* (L.) millsp) seeds. **J Sci Food Agricult.** 1994; 64: 331-335. ISSN 1097-0010. [<http://dx.doi.org/10.2174/138920311796391061>].
24. Haq SK, Khan RH. Characterization of a proteinase inhibitor from *Cajanus cajan* L. **J Protein Chem.** 2003; 22(6): 543-54. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14703988>].
25. Shamsi TN, Parveen R, Ahamad S, Fatima S. Structural and Biophysical Characterization of *Cajanus cajan* Protease Inhibitor. **J Nat Sci Biol Med.** 2019; 8(2): 186-192. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28781485>].
26. Prasad ER, Merzendorfer H, Madhurarekha C, Dutta-gupta A, Padmasree K. Bowman-Birk proteinase inhibitor from *Cajanus cajan* seeds: purification, characterization, and insecticidal properties. **J Agric Food Chem.** 2010a; 58(5): 2838-2847. ISSN 1520-5118. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20146519>].
27. Prasad ER, Dutta-Gupta A, Padmasree K. Insecticidal potential of Bowman-Birk proteinase inhibitors from red gram (*Cajanus cajan*) and black gram (*Vigna mungo*) against lepidopteran insect pests. **Pestic Biochem Physiol.** 2010b; 98(1): 80-88. ISSN 0048-3575. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20146519>].
28. Swathi M, Lokya V, Swaroop V, Mallikarjuna N, Kannan M, Dutta-Gupta A *et al.* Structural and functional characterization of proteinase inhibitors from seeds of *Cajanus cajan* (cv. ICP 7118). **Plant Physiol Biochem.** 2014; 83: 77-87. ISSN 0981-9428. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093261>].

29. Shaikh FK, Gadge PP, Padul MV, Kachole MS. Subtilisin inhibitor like protein 'ppLPI-1' from leaves of pigeonpea (*Cajanus cajan*, cv. BSMR 736) exhibits inhibition against *Helicoverpa armigera* gut proteinases. **Biotech.** 2018; 8(1):19. ISSN 2190-5738. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276657>].
30. Kong Y, Fu Y, Zu Y, Chang F, Chen Y, Liu X *et al.* *Cajanus lactone*, a new coumarin with anti-bacterial activity from pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] leaves. **Food Chem.** 2010; 121(4): 1150-1155. ISSN 0308-8146. [<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.01.062>].
31. Zhang D, Zhanga S, Zua Y, Konga YFY, Gao Y, Zhaoa J *et al.* Negative pressure cavitation extraction and antioxidant activity of genistein and genistin from the roots of pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.]. **Sep Purif Technol.** 2010; 74: 261–270. ISSN 1383-5866. [<https://doi.org/10.1016/j.seppur.2010.06.015>].
32. Luo M, Liu X, Zu Y, Fu Y, Zhang S, Yao L *et al.* Cajanol, a novel anticancer agent from Pigeonpea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] roots, induces apoptosis in human breast cancer cells through a ROS mediated mitochondrial pathway. **Chem Biol Interac.** 2010; 188: 151–160. ISSN 0009-2797. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638373>].
33. Tekale SS, Jaiwa BV, Padul MV. Identification of metabolites from an active fraction of *Cajanus cajan* seeds by high resolution mass spectrometry. **Food Chem.** 2016; 211: 763-9. ISSN 0308-8146. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283694>].
34. Bhanumanti S, Chhabra SC, Gupta SR, Krishnamoorthy V. 2'-O-methylcajanone: a new isoflavanone from *Cajanus cajan*. **Phytochem.** 1979; 18 (4): 693. ISSN 0031-9422.
35. Duker-Eshun G, Jaroszewski JW, Asomaning WA, Oppong-Boachie F, Brøgger CS. Antiplasmodial constituents of *Cajanus cajan*. **Phytother Res.** 2004; 18(2): 128-30. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>].
36. Ingham JL. Induced isoflavonoids from fungus-infected stems of pigeon pea (*Cajanus cajan*). **Z Naturforsch.** 1976; 31(9-10): 504-508. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/136119>].
37. Dahiya JS. Cajaflavanone and cajanone released from *Cajanus cajan* (L.) (Millsp.) roots induce nod genes of *Bradyrhizobium* sp. **Plant Soil.** 2015; 134(2): 297–304. ISSN 1573-5036. [<https://doi.org/10.1007/BF00012049>].
38. Preston NW. Cajanone: an antifungal isoflavanone from *Cajanus cajan*. **Phytochem.** 1977; 143-144. ISSN 0031-9422.
39. Yuan-Gang Z, Yu-Jie F, Wei L, Chun-Lian H, Yu K. Simultaneous Determination of four flavonoids in pigeonpea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] Leaves Using RP-LC-DAD. **Chromatographia.** 2006; 63: 499–505. ISSN 1612-1112. [<https://doi.org/10.1365/s10337-006-0784-z>].
40. Wu N, Fu K, Fu YJ, Zu YG, Chang FR, Chen YH *et al.* Antioxidant activities of extracts and main components of pigeon pea leaves. **Molecules.** 2009; 14: 1032-43. ISSN 1420-3049. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305357>].
41. Fu YJ, Zu YG, Liu W, Hou CL, Chen LY, Li SM *et al.* Preparative separation of vitexin and isovitexin from pigeonpea extracts with macroporous resins. **J Chromatogr A.** 2007; 1139(2): 206–213. ISSN 0021-9673. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967306021194>].
42. Wei ZF, Luo M, Zhao CJ, Li CY, Gu CB, Wang W *et al.* UV-induced changes of active components and antioxidant activity in postharvest pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] leaves. **J Agric Food Chem.** 2013a; 61(6): 1165–1171. ISSN 1520-5118. [<https://doi.org/10.1021/jf304973f>].
43. Bhanumati S, Chhabra SC, Gupta SR. Cajaisoflavone, a new prenylated isoflavone from *Cajanus cajan*. **Phytochem.** 1979a; 18(7): 1254-1254. ISSN 0031-9422.

44. Bhanumati S, Chhabra SC, Gupta SR, Krishnamoorthy V. New isoflavone glucoside from *Cajanus cajan*. **Phytochem**. 1979b; 18(2): 365-366. ISSN 0031-9422.
45. Wei Z, Zu Y, Fu Y, Wang W, Luo M, Zhao C *et al*. Ionic liquids-based microwave-assisted extraction of active components from pigeon pea leaves for quantitative analysis. **Sep Purif Technol**. 2013b; 102: 75-81. ISSN 1383-5866. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383586612005163>].
46. Bhanumati S, Chhabra SC, Gupta SR, Krishnamoorthy V. Cajuflavanone: a new flavanone from *Cajanus cajan*. **Phytochem**. 1978; 17(11): 2045-2045. ISSN 0031-9422.
47. Zu Y, Liu X, Fu Y, Wu N, Kong Y, Wink M. Chemical composition of the SFE-CO₂ extracts from *Cajanus cajan* (L.) Hu and their antimicrobial activity *in vitro* and *in vivo*. **Phytomedicine**. 2010; 17(14): 1095-1101. ISSN 0944-7113. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576412>].
48. Lai YS, Hsu WH, Huang JJ, Wu SC. Antioxidant and anti-inflammatory effects of pigeon pea (*Cajanus cajan* (L.)) extracts on hydrogen peroxide- and lipopolysaccharide-treated RAW264.7 macrophages. **Food Function**. 2012; 3(12): 1294-1301. ISSN 2042-6496. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914868/>].
49. Bhanumati S, Gupta SR, Krishnamoorthy V. Cajuquinone: a new anthraquinone from *Cajanus cajan*. **Ind J Chem**. 1979c; 17: 88-89. ISSN 0975-0983.
50. Ribeiro RV, Bieski IGC, Balogun SO, Martins DTO. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **J Ethnopharmacol**. 2017; 205: 69-10270. ISSN 0378-8741. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116321973>].
51. Bieski IGC, Leonti M, Arnason JT, Ferrier J, Rapinski MM, Violante IP *et al*. Ethnobotanical study of medicinal plants by population of Valley of Jurueña Region, Legal Amazon, Mato Grosso, Brazil. **J Ethnopharmacol**. 2015; 173: 383-423. ISSN 0378-8741. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234177/>].
52. Lemos ICS, Delmondes GA, Santos ADF, Santos ES, Oliveira DR, Figueiredo PRL *et al*. Ethnobiological survey of plants and animals used for the treatment of acute respiratory infections in children of a traditional community in the municipality of Barbalha, Ceará, Brazil. **Afr J Tradit Complement Altern Med**. 2016; 13(4): 166-175. ISSN 0189-6016. [<https://doi.org/10.21010/ajtcam.v13i4.22>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852733/>].
53. Macedo MJF, Ribeiro DA, Santos MO, Macedo DG, Macedo JGF, Almeida BV *et al*. Fabaceae medicinal flora with therapeutic potential in Savanna areas in the Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Rev Bras Farmacogn**. 2018; 28: 738-750. ISSN 1981-528X. [<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.06.010>].
54. Silva FS, Albuquerque UP, Junior LMC, Lima AS, Nascimento ALB, Monteiro JM. An ethnopharmacological assessment of the use of plants against parasitic diseases in humans and animals. **J Ethnopharmacol**. 2014; 155: 1332-1341. ISSN 0378-8741 [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072360/>].
55. Coelho-Ferreira M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). **J Ethnopharmacol**. 2009; 126: 159-175. ISSN 0378-8741. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874109004292>].
56. Boscolo OH, Senna-Valle L. Plantas de uso medicinal em Quissamã, Rio de Janeiro, Brasil. **Iheringia**. 2008; 63: 263-277. ISSN 2446-8231. [<https://isb.emnuvens.com.br/iheringia/article/view/>].
57. Rodrigues E, Mendes FR, Negri G. Plants indicated by Brazilian Indians for disturbances of the central nervous system: a bibliographical survey. **Central Nerv Sys Agent Medicin Chem**. 2006; 6: 211-244. ISSN 1568-0150. [<https://www.researchgate.net/publication/233557621>].
58. Monteiro JM, Ramos MA, Araujo EL, Amorim ELC, Albuquerque UP. Dynamics of medicinal plants knowledge and commerce in an urban ecosystem (Pernambuco, Northeast Brazil). **Environ Monit Assess**. 2011; 178: 179-202. ISSN 1573-2959. [<https://doi.org/10.1007/s10661-010-1681-3>].

59. Cardoso VD, Mourão DSC, Haesbaert FM, Ferreira TPS, Osorio PRA, Souza RR *et al.* Ethnobotanic study of use of medicinal plants utilized in the Quilombola Community of Chapada da Natividade, Tocantins, Brazil. **J Dis.** 2018; 5(1): 1-9. ISSN 2410-6550. [<https://www.researchgate.net/publication/327342451>].
60. Ferrão BH, Oliveira HB, Molinari RF, Teixeira MB, Fontes GG, Amaro MO *et al.* Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG. **Bras Ciên Natura.** 2014; 36: 321–334. ISSN 0100-8307. [<https://www.researchgate.net/publication/327342451>].
61. Santos TAC, Barros FB. Each person has a science of planting: plants cultivated by quilombola communities of Bocaina, Mato Grosso State, Brazil. **Hoehnea.** 2017; 44(2): 211-235. ISSN 2236-8906. [<https://doi.org/10.1590/2236-8906-37/2016>].
62. Silva MDP, Marini FS, Melo RS. Levantamento de plantas medicinais cultivadas no município de Solânea, agreste paraibano: reconhecimento e valorização do saber tradicional. **Rev Bras Plant Med.** 2015; 17(4): 2015. ISSN 1983-084X. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_112].
63. Cerqueira TMG. **Plantas medicinais utilizadas pela comunidade assistida na estratégia de saúde da família.** 79 f. Maceió, 2013. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde] - Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Maceió, AL, 2013. [<http://www.repositorio.ufal.br/bitstream/riufal/4544/1/>].
64. Silva S. **Conhecimento botânico local de plantas medicinais em uma comunidade rural no Agreste da Paraíba (Nordeste do Brasil).** 75f. Dissertação de Mestrado. [Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente]. Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa, 2018. [<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/15374>].
65. Pereira MGS, Coelho-Ferreira M. Uso e diversidade de plantas medicinais em uma comunidade quilombola na Amazônia Oriental, Abaetetuba, Pará. **Biota Amaz.** 7(3): 57-68, 2017. ISSN 0102-3306. [<https://doi.org/10.1590/S0102-33062012000400009>].
66. Teixeira SA, Melo JIM, Amaral FMM. Plantas medicinais utilizadas no município de Jupi, Pernambuco, Brasil. **Iheringia Série Botânica.** 2006; 61(1): 5-11. [<https://isb.emnuvens.com.br/iheringia/article/view/180>].
67. Yuan J, Zhang J, Lin J, Xiong YH. **Tradit Chin Drug Res Clin Pharm.** 2004; 15: 429-431. ISSN 1003-9783.
68. Qi X, Ting-Ting L, Wei Z, Guo N, Luo M, Wang W. Solvent-free microwave extraction of essential oil from pigeon pea leaves [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] and evaluation of its antimicrobial activity. **Ind Crop Product.** 2014; 58: 322-328. ISSN 0926-6690. [<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.04.038>].
69. Ashidi J, Houghton P, Hylands P, Efferth T. Ethnobotanical survey and cytotoxicity testing of plants of South-western Nigeria used to treat cancer, with isolation of cytotoxic constituents from *Cajanus cajan* (L.) Millsp. leaves. **J Ethnopharmacol.** 2010; 128(2): 501-512. ISSN 0378-8741. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064598>].
70. Pal DK, Mitra S. A preliminary study on the *in vitro* antioxidant activity of the stems of *Opuntia vulgaris*. **J Adv Pharm Tech Res.** 2010; 1: 268-72. ISSN 2231-4040 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247855>].
71. Pal DK, Kumar S, Chakrabarty P, Kumar M. A study on the antioxidant activity of *Semecarpus anacardium* L. f. nuts. **J Nat Rem.** 2008; 8: 160–163. ISSN 2320-3358. [<https://doi.org/10.18311/jnr/2008/328>].
72. Nicholson RA, David LS, Pan RL, Xin M L. Pinostrobin from *Cajanus cajan* (L.) Millsp. Inhibits sodium channel-activated depolarization of mouse brain synaptoneurosome. **Fitoterapia.** 2010; 81: 826-829. ISSN 0367-326X. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472040>].

73. Das S, Teja K, Mukherjee S, Seal S, Sah R, Duary B *et al.* Impact of edaphic factors and nutrient management on the hepatoprotective efficiency of carlinoside purified from pigeon pea leaves: An evaluation of UGT1A1 activity in hepatitis induced organelles. **Environmental Res.** 2018; 161: 512-523. ISSN 0013-9351. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29223776>].
74. Jaiswal D, Rai PK, Kumar A, Watal G. Study of glycemic profile of *Cajanus cajan* leaves in experimental rats. **Indian J Clin Biochem.** 2008; 23: 167-70. ISSN 0974-0422. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3453085/>].
75. Ahsan R, Islam M. Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. **Euro J Sci Res.** 2009; 37: 302–10. ISSN 1992-0075. [<https://www.researchgate.net/publication/239553128>].
76. Srikanth S, Chen Z. Plant protease inhibitors in therapeutics-focus on cancer therapy. **Frontier Pharmacol.** 2016; 7: 1-19. ISSN 1663-9812. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143346/>].
77. Teixeira EMGF, Silva-López RE, Silva BRAD, Fontão APGA, Sampaio ALF. [*Cajanus Cajan* (L.) Millsp.]. Aqueous extracts against melanoma cell line and their proteases. **Eur J Med Plant.** 2021; 32(2): 1-14. ISSN 2231-0894. [<https://www.journalejmp.com/index.php/EJMP/article/view/30366>].

Histórico do artigo | Submissão: 12/09/2019 | Aceite: 23/02/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Teixeira EMGF, Silva-López RE. (*Cajanus cajan* (L.) Millsp.) Fabaceae: uma revisão dos principais constituintes químicos e atividades farmacológicas. **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 215-230. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/847>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Evidências sobre a ação de compostos do *Aloe vera* em células cancerígenas: uma revisão da literatura

Evidences on the action of *Aloe vera* compounds on cancer cells: a literature review

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1142>

Borges, Samara Rufino^{1*}; Hoefel, Ana Lúcia².

¹Universidade Estácio de Sá, Centro de Pós-graduação. Rua Treze de Maio, 681, Bela Vista, CEP 01327-000, São Paulo, SP, Brasil.

²FSG Centro Universitário da Serra Gaúcha, Centro Integrado de Saúde. Rua Os Dezoito do Forte, 2366, Centro, São Pelegrino, CEP 95020-472, Caxias do Sul, RS, Brasil.

*Correspondência: samararborges@gmail.com.

Resumo

A pesquisa tem como objetivo encontrar evidências científicas que apontem a ação anticancerígena dos compostos aloe-emodina e aloína em células neoplásicas. Esse estudo consistiu em uma revisão bibliográfica sobre o tema, de artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados online PubMed, Lilacs e SciELO, utilizando os descritores de forma combinada: "câncer", "aloe-emodina" e "aloína". As buscas foram realizadas em março de 2020, optando por artigos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês e português. Foram selecionados artigos que atendam aos seguintes critérios de inclusão: artigos originais; ensaios clínicos; estudos pré-clínicos e que se enquadram no tema pesquisado. Após aplicar os critérios de inclusão, foram selecionados 15 artigos que abordassem o efeito antineoplásico dos componentes do *Aloe vera* em células cancerígenas humanas. Os estudos *in vitro* e *in vivo* citados neste trabalho revelaram que os compostos derivados do *Aloe vera* (aloe-emodina e aloína) tiveram resultados satisfatórios quanto à atividade antineoplásica em diferentes linhas celulares de câncer humano. Porém, essas substâncias não foram testadas diretamente em seres humanos, revelando que são necessários experimentos clínicos para comprovar a eficácia do *Aloe vera* no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Câncer. *Aloe vera*. Aloe-emodina. Aloína.

Abstract

The research aims to find scientific evidence pointing to the anticancer action of aloe-emodin and aloin compounds in neoplastic cells. This study consisted of a bibliographic review on the subject, of articles published in journals indexed in the online databases PubMed, Lilacs and SciELO, using the descriptors in a combined manner: "cancer", "aloe-emodin" and "aloin". The searches were carried out in March 2020, opting for articles published in the last 5 years, in English and Portuguese. Articles were selected that met the following inclusion criteria: original articles; clinical trials; pre-clinical studies and that fit the researched

theme. After applying the inclusion criteria, 15 articles were selected that addressed the antineoplastic effect of the components of *Aloe vera* on human cancer cells. The *in vitro* and *in vivo* studies cited in this work revealed that the compounds derived from *Aloe vera* (aloe-emodin and aloin) had satisfactory results regarding the antineoplastic activity in different human cancer cell lines. However, these substances haven't been tested directly on humans, revealing that clinical trials are needed to prove the effectiveness of *Aloe vera* in cancer treatment.

Keywords: Cancer. *Aloe vera*. Aloe-emodin. Aloin.

Introdução

Entre 2018 e 2019 o Brasil teve uma previsão de aproximadamente 600.000 novos casos registrados de câncer, sendo os mais comuns no sexo masculino neoplasias de próstata, pulmão, intestino, estômago e cavidade oral. Enquanto que no sexo feminino, os tipos mais prevalentes são tumores mamários, de intestino, colo de útero, pulmão e tireoide. No geral, foram verificados 420.000 casos de câncer, sem contar com tumor de pele do tipo não melanoma^[1].

Devido ao crescimento alastrante da doença, a medicina vem constantemente avançando em novas formas de diagnóstico e tratamento do câncer, a fim de aumentar as chances de cura e sobrevida dos pacientes^[2]. O tratamento convencional do câncer com medicamentos antineoplásicos, radioterapia, quimioterapia e cirurgia é bastante eficaz na cura da doença. Contudo, essas formas de tratamento trazem diversos efeitos colaterais para os pacientes, incluindo sintomas gastrointestinais como diarreia, êmese, náuseas e anorexia, afetando não só a saúde física como também a psicológica dos pacientes^[3].

A partir de tal problemática, terapias complementares (TC) estão sendo utilizadas por serem práticas humanizadas em sua aplicação, sendo bastante prescritas pelos profissionais da saúde. A partir de 2006, foi aprovado no Brasil a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS) após o contato com políticas nacionais de medicina tradicional em outros países. As terapias que pertencem a essa política são medicina tradicional chinesa ou acupuntura, homeopatia, termalismo social ou crenoterapia, medicina antroposófica, plantas medicinais e fitoterapia^[4].

Quanto ao uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, muitos pacientes oncológicos têm utilizado esse tipo de tratamento complementar associado à terapia convencional com a finalidade de minimizar os efeitos colaterais relacionados à quimioterapia, à radioterapia e aos medicamentos antineoplásicos, sendo a automedicação com plantas medicinais muito comum por esses indivíduos^[5].

Uma dessas plantas utilizadas com finalidade terapêutica é a *Aloe vera*, a qual possui origem na África e na região do Mediterrâneo. No Brasil, a planta é popularmente conhecida como babosa e é amplamente utilizada em cuidados com pele e cabelo, na cicatrização e em outros fins medicinais, devido à atividade anti-inflamatória e antioxidante^[6].

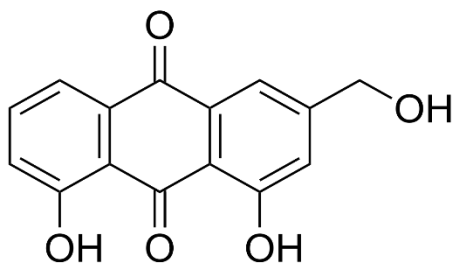
A folha da *Aloe vera* possui em sua composição aproximadamente 98,5% de água, macronutrientes (carboidratos e aminoácidos), vitaminas (A, B12, C, E, colina e ácido fólico) e minerais (cálcio, sódio, zinco, magnésio, cromo e cobre), além de substâncias como ácidos orgânicos, ligninas e compostos fenólicos

(antraquinonas e fitoesteróis). Seus principais compostos são derivados antracênicos sendo as aloínas (barbaloina e isobarbaloina) as mais conhecidas^[7,8].

Quanto à atuação contra o câncer, estudos pré-clínicos vêm descobrindo, ao longo do tempo, atividades terapêuticas potenciais do *Aloe vera* e de seus compostos bioativos, especialmente contra doenças neoplásicas. Essas pesquisas indicam possíveis efeitos preventivos e terapêuticos do *Aloe vera* contra a doença^[9]. Dentre os componentes da planta, destacam-se os derivados das antraquinonas, os quais são ricos em diversidade estrutural e exibem propriedades pleiotrópicas, dentre elas encontra-se a modulação da autofagia, promissora no que diz respeito à resistência ao câncer^[10].

A aloe-emodina (1,3,8-tri-hidroxi-antraquinona) (AE) é uma antraquinona e uma variedade de emodina presente no látex, um exsudato da planta *Aloe* e tem sido relatado que exerce uma variedade de ações farmacológicas, especialmente conhecidas pela atividade antineoplásica em vários tipos de tumores. Pesquisas demonstraram que o composto pode aumentar a citotoxicidade do tamoxifeno nas células de câncer de mama, exercer ação fotodinâmica na apoptose de células cancerígenas gástricas humanas, além de suprimir a proliferação e induzir apoptose no carcinoma escamoso pulmonar humano por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS)^[11].

FIGURA 1: Estrutura química do aloe-emodina.



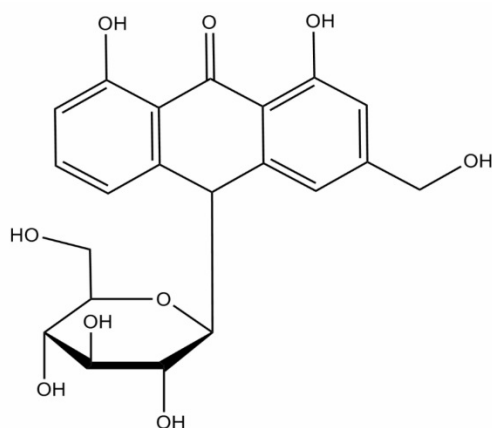
Fonte: Google images.

A aloína (ALO) (10-glucopiranosil-1,8-dihidroxi-3-hidroximetil-9(10H)-antracenona) também é um composto natural de antraquinona extraído da planta de *Aloe vera* e os efeitos incluem ação anti-inflamatória, antipirética, hepatoprotetora e antioxidante. Nos últimos anos, muitos estudos comprovaram que a aloína tem potencial anticâncer e que o composto pode inibir a proliferação de células cancerígenas e induzir seu declínio sobre câncer de pulmão, colorretal e de mama^[12].

Um estudo *in vitro* nas quais células de melanoma B16-F10 foram tratadas com aloína evidenciou que o composto obteve um efeito inibitório na proliferação celular, invasão e adesão das células em concentrações não citotóxicas^[13].

Outro estudo utilizando os métodos *in vivo* e *in vitro* mostraram que a aloína inibiu a formação e a proliferação de células de câncer colorretal e induziu a apoptose *in vitro*. *In vivo*, reduziu o tamanho e o peso do tumor em camundongos utilizados nos experimentos^[14].

FIGURA 2: Estrutura química da aloína.



Fonte: Google images.

Em relação ao aloe-emodina, um estudo *in vitro* e *in vivo* com linhas celulares do câncer de próstata também evidenciou que o composto inibiu a atuação das vias de sinalização que contribuem na proliferação nas células cancerígenas e *in vivo*, foi observado um efeito supressor nos tumores presentes em camundongos [\[15\]](#).

Devido aos potenciais benefícios da *Aloe vera*, muito se tem despertado quanto ao uso desta planta. Porém, assim como outros fitoterápicos, há poucas evidências sobre os efeitos da *Aloe vera* na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis como o câncer.

Dessa forma, o presente estudo tem como encontrar evidências científicas que apontem a atividade anticancerígena dos compostos aloe-emodina e aloína em células neoplásicas.

Material e Método

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica sobre o tema, de artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados online PubMed, Lilacs (Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online), utilizando os descritores de forma combinada: “cancer”, “aloe-emodin” e “aloin”. As buscas foram realizadas em março de 2020, optando por artigos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês e português.

Foram selecionados artigos que atendam aos seguintes critérios de inclusão: artigos originais; ensaios clínicos; estudos pré-clínicos; que se enquadram no tema pesquisado e publicado nos idiomas supracitados. Os critérios de exclusão foram: artigos com mais de 5 anos de publicação, dissertações, teses, artigos de revisão da literatura, artigos que não tinham o texto completo disponível e estudos que fugiam do tema proposto por esta revisão. Foi feita a leitura inicial dos títulos e dos resumos dos artigos para avaliar se atendiam aos critérios de inclusão ou de exclusão definidos.

Resultados e Discussão

Encontrou-se, no total, 222 publicações utilizando os descritores citados na metodologia, apenas na base de dados online PubMed. Todos os estudos foram realizados em países estrangeiros, principalmente na

China, e redigidos no idioma inglês. Após aplicar os critérios de inclusão, foram selecionados 15 artigos que abordassem o efeito antineoplásico dos componentes do *Aloe vera* em células cancerígenas humanas.

Todos os estudos citados nesta pesquisa utilizaram a metodologia experimental *in vitro* com aplicação de compostos secundários da *Aloe vera* (aloe-emodina e aloína) em diversas linhas celulares de cânceres humanos e *in vivo* com implantação das células cancerígenas em camundongos. As metodologias são descritas na **TABELA 1**.

TABELA 1: Metodologia dos estudos encontrados envolvendo o tratamento de células cancerígenas humanas com aloína e aloe-emodina, conforme autor e ano.

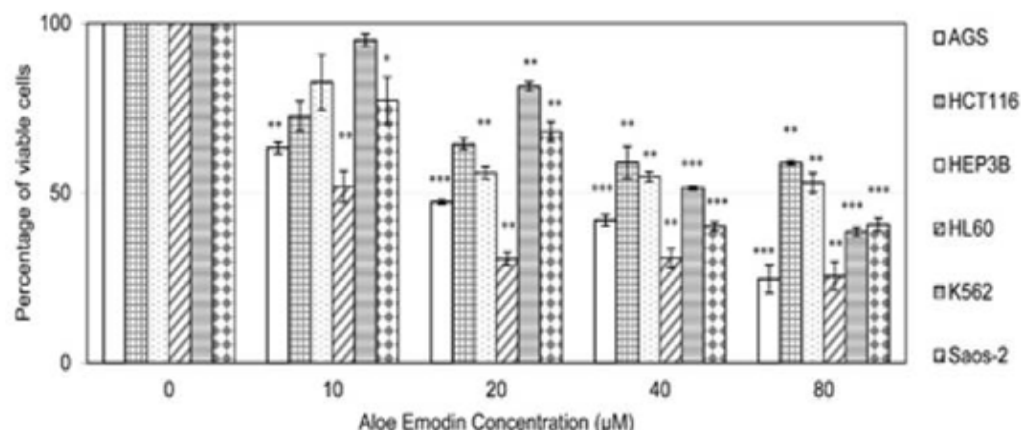
Autor/ano	Título	Metodologia
Cheng C; Dong W, 2018 ^[11]	Aloe-Emodin Induces Endoplasmic Reticulum Stress-Dependent Apoptosis in Colorectal Cancer Cells.	Estudo <i>in vitro</i> com linhas celulares SW620 e HT29 tratadas com concentrações de 10, 20 e 40 µM de aloe-emodina por 24 horas.
Wang Z et. al, 2018 ^[12]	Aloin induces apoptosis via regulating the activation of MAPKs signaling pathway in human gastric cancer cells <i>in vitro</i> .	Estudo <i>in vitro</i> com linhas celulares de câncer gástrico MKN-28 e HGC-27 tratadas com concentrações de 100, 200 e 400 µg/ml de aloína por 24 horas.
Akev N et al., 2020 ^[16]	Comparative Study on the Anticancer Drug Potential of a Lectin Purified from <i>Aloe Vera</i> and Aloe-Emodin	Estudo <i>in vitro</i> com diversas linhas celulares de câncer humano (gástrico AGS, câncer de cólon HCT116, hepatoma HEP3B, leucemia promielocítica aguda HL60, leucemia mieloide crônica K562 e osteossarcoma humano Saos-2) tratadas com concentrações de 400, 800 e 1000 mcg/ml de aloctina e aloe-emodina por 72 horas.
Gao R et al., 2019 ^[17]	Anti-tumor effect of aloe-emodin on cervical cancer cells was associated with human papillomavirus E6/E7 and glucose metabolism.	Estudo <i>in vitro</i> com células de câncer cervical HeLa e SiHa associadas ao papiloma vírus humano E6 e E7 tratadas com concentrações de 50 e 100 µM aloe-emodina por 24 horas.
Trybus W et al., 2018 ^[18]	Induction of Mitotic Catastrophe in Human Cervical Cancer Cells After Administration of Aloe-emodin.	Estudo <i>in vitro</i> com linhas celulares de câncer cervical SiLa e HeLa tratadas com concentrações de 1 a 100 µM aloe-emodina por 48 horas.
Tao H et al., 2019 ^[19]	The molecular mechanisms of Aloin induce gastric cancer cells apoptosis by targeting High Mobility Group Box 1.	Estudo <i>in vitro</i> com células de câncer gástrico HGC-27 tratadas com diferentes doses de aloína (100, 200 e 400 µg / ml) por 24 horas.
Wan L et al., 2017 ^[20]	Aloin promotes A549 cell apoptosis via the reactive oxygen species-mitogen activated protein kinase signaling pathway and p53 phosphorylation	Estudo <i>in vitro</i> com células de câncer pulmonar A549 com proficiência em p53 tratadas com 200, 300 e 400 µM de aloína por 72 horas.
Wu YY et al., 2017 ^[21]	Aloe-emodin (AE) nanoparticles suppresses proliferation and induces apoptosis in human lung squamous carcinoma via ROS generation <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	Estudo <i>in vitro</i> com linhas celulares H520, H226, SK-MES-1 e H1299 de células escamosas do pulmão tratadas com concentrações de 10 a 40 µM de aloe-emodina e nano AE por 24 horas. <i>In vivo</i> , foram feitas aplicações das células cancerígenas em ratos e uma semana depois, tratados com 20mg/kg de peso por dia das substâncias durante 22 dias. Após isso, os animais foram abatidos para análise.

Peng C <i>et al.</i> , 2019 [22]	Study of the aqueous extract of Aloe vera and its two active components on the Wnt/ β -catenin and Notch signaling pathways in colorectal cancer cells.	Estudo <i>in vitro</i> utilizando linhas celulares de câncer colorretal NIH/3T3, RKO e HCT-15 tratadas com concentrações de 0 a 9 μ M de aloína e aloesina por 24 horas.
Tseng HS <i>et al.</i> , 2017 [23]	Aloe-Emodin Enhances Tamoxifen Cytotoxicity by Suppressing Ras/ERK and PI3K/mTOR in Breast Cancer Cells.	Estudo <i>in vitro</i> com as linhas celulares de câncer de mama MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468, BT-474 e HCC-1954 tratadas com aloe-emodina por 72 horas.
Wang S <i>et al.</i> , 2020 [24]	Aloe emodin inhibits telomerase activity in breast cancer cells: transcriptional and enzymological mechanism	Estudo <i>in vitro</i> com linhas celulares de câncer de mama MDA-MB-453, MDA-MB-231 and MCF-7 tratadas com doses de 0 a 30 μ M aloe-emodina por 48 horas.
Du Y <i>et al.</i> , 2019 [25]	Aloe emodin exerts potent anticancer effects in MIAPaCa-2 and PANC-1 human pancreatic adenocarcinoma cell lines through activation of both apoptotic and autophagic pathways, sub-G1 cell cycle arrest and disruption of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi$ m).	Estudo <i>in vitro</i> com linhas celulares de adenocarcinoma pancreático humano MIAPaCa-2 e PANC-1 tratadas com concentrações de 0, 10, 20 e 40 μ M aloe-emodina por 48 horas.
Sun R <i>et al.</i> , 2019 [26]	Combination of aloin and metformin enhances the antitumor effect by inhibiting the growth and invasion and inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway.	Estudo <i>in vitro</i> com células de carcinoma hepatocelular HepG2 e Bel-7402 tratadas com 50 μ mol/L aloína e 400 μ mol/L metformina por 48 horas. <i>In vivo</i> , foram inoculados células HepG2 em ratos e após o tumor se tornar palpável, os animais foram tratados com 40 mg/kg de aloína. Após 30 dias, os camundongos foram abatidos e análises realizadas.
Chang X <i>et al.</i> , 2016 [27]	Aloe-emodin suppresses esophageal cancer cell TE1 proliferation by inhibiting AKT and ERK phosphorylation	Estudo <i>in vitro</i> com células cancerígenas do esôfago TE1, KYSE140, Eca109 e EC9706 tratadas com doses de 0, 2.5, 5, 10 e 20 μ M de aloe-emodina por 48 horas.
Li Q <i>et al.</i> , 2018 [28]	Aloe-emodin induces apoptosis in human oral squamous cell carcinoma SCC15 cells.	Estudo <i>in vitro</i> com células SCC15 de carcinoma epidermoide oral humano tratadas com doses 0, 12.5, 25, 50, 100 e 200 μ M de aloe-emodina por 48 horas.

No que diz respeito aos compostos secundários do *Aloe vera*, foram encontrados um maior número de estudos relacionados ao aloe-emodina. Porém, mesmo que a aloína tenha poucos estudos publicados, foi perceptível que ambos os compostos tiveram efeitos citotóxicos em células cancerígenas.

Em um estudo *in vitro* com diversas linhas celulares de câncer humano, as análises revelaram que células de câncer gástrico (AGS) foram mais sensíveis aos efeitos tanto da aloína como da aloe-emodina, aumentando a citotoxicidade conforme a dose (**FIGURA 3**). Os autores destacaram também as concentrações citotóxicas que fornecem 50% da inibição de crescimento celular (IC50) das substâncias aplicadas (**TABELA 2**). Em conclusão, os autores esperam que o estudo revele achados importantes para o uso futuro do *Aloe vera* e do aloe-emodina para o tratamento do câncer [16].

FIGURA 3: Níveis de viabilidade celular em porcentagem das linhas celulares tratadas com diferentes concentrações de aloe-emodina em 72 horas. * P <0,05; ** P <0,01; *** P <0,001 em relação ao grupo controle.



Fonte: Akev *et al.*^[16]

TABELA 2: Valores de IC50 de aloe-emodina nas células.

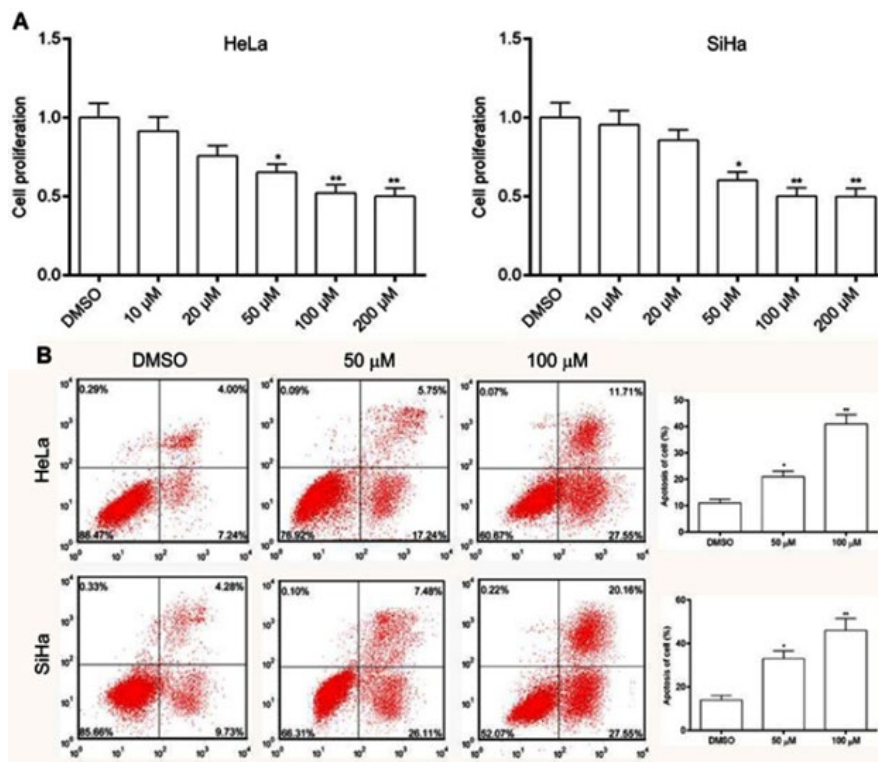
Linha celular	Aloe-emodina (µM)
AGS	19,03±0,25
HCT116	> 150
HEP3B	201,64± 1,43
HL60	20,93 ± 1,96
K562	60,98± 0,90
Saos-2	33,44 ± 0,68

Fonte: Akev *et al.*^[16]

Em relação ao carcinoma cervical humano, foi comprovado em um estudo *in vitro* que o composto promoveu a apoptose das células conforme o aumento da dose (**FIGURA 4**) e diminuiu a expressão das proteínas E6 e E7 relacionadas ao HPV. Outro estudo *in vitro* realizado com as mesmas linhas celulares mostrou que diferentes concentrações da aloína também aumentou o número de células defeituosas e inibiu a divisão celular nas fases G2 e M. Em conclusão, os autores afirmaram que a substância induz a apoptose e a catástrofe mitótica de células de câncer de colo uterino^[17,18].

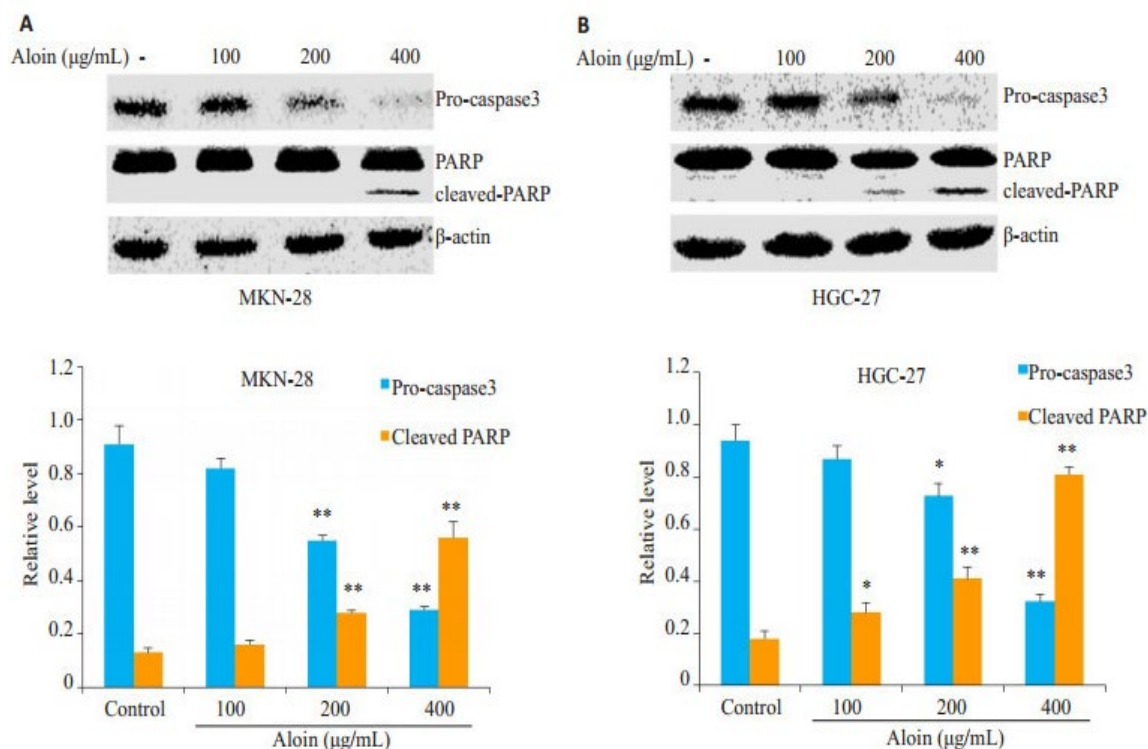
No câncer gástrico, foi demonstrado em um estudo *in vitro* que aloína inibiu a proliferação e a migração das linhas celulares MKN-28 e HGC-27, ao interferir negativamente nas vias de sinalização das células através do estresse oxidativo promovido pela enzima Nox 2. Também foi evidenciado em outro ensaio *in vitro* com a linha celular HGC-27, que o composto aumentou a taxa apoptótica das células em proporção ao aumento da dose e inibiu o nível das proteínas caspase-3, HMGB1 e RAGE (**FIGURA 5**). Os achados das pesquisas sugerem um papel importante da aloína na proliferação e na migração de células cancerígenas gástricas, com incentivo para novos estudos sobre as propriedades anticancerígenas da substância^[12,19].

FIGURA 4: Efeito da aloe-emodina no crescimento das células de câncer cervical. (A) Taxa de proliferação celular usando várias concentrações de Aloe-emodina. (B) Ensaio de citometria de fluxo para avaliar a taxa de apoptose após a aplicação de AE. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ em comparação ao grupo controle.



Fonte: Gao et al. [17].

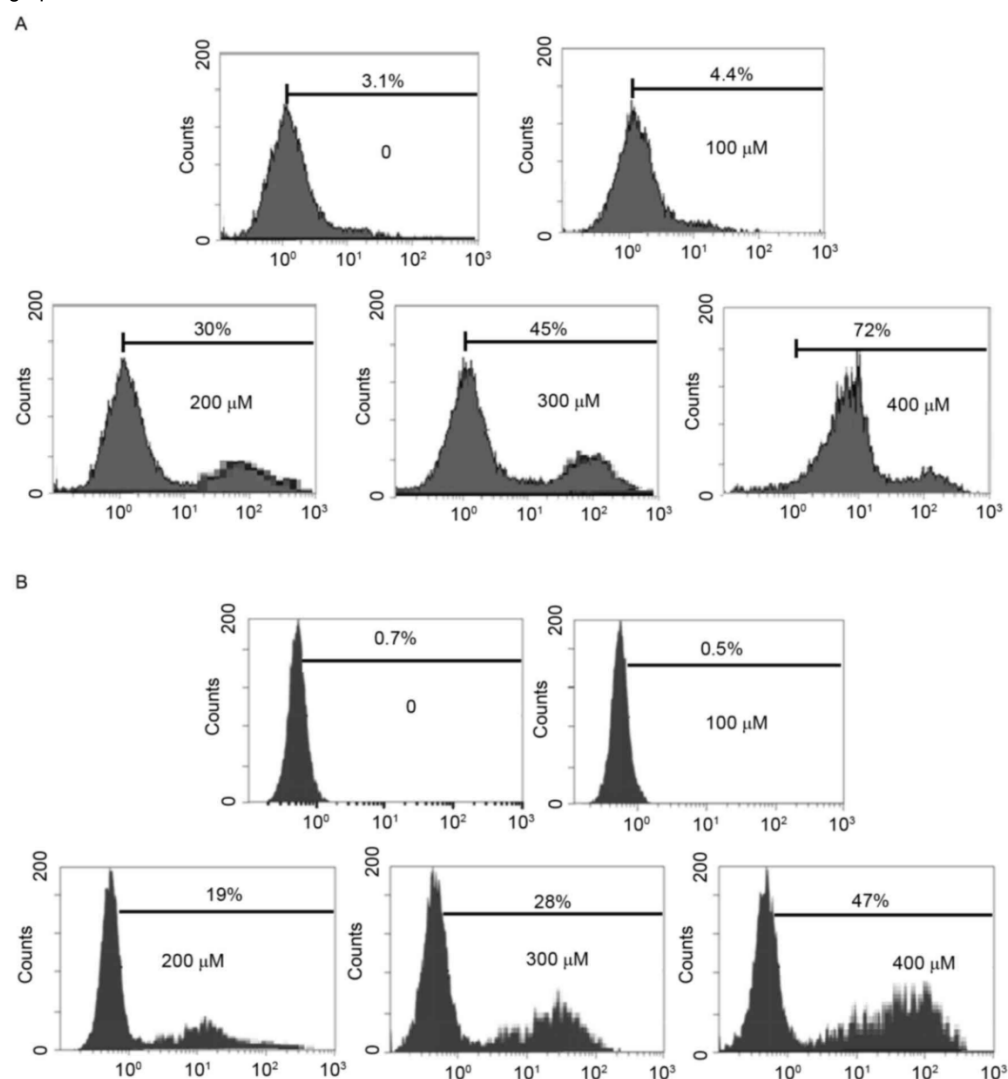
FIGURA 5: Efeito da aloína na expressão proteica relacionadas à apoptose. (A) Células da linha MKN-28. (B) Células da linha GC-27. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ vs controle.



Fonte: Wang Z et al. [12].

Em células cancerígenas pulmonares, um estudo *in vitro* evidenciou nas análises que a aloína induziu apoptose nas células por meio da interrupção do potencial de membrana mitocondrial, elevação dos níveis citosólicos de Ca^{2+} e ativação do antagonista homólogo do linfoma de células B (Bcl-2) (**FIGURA 6**). Em outro estudo *in vitro* e *in vivo*, a nano aloe-emodina (nano AE) teve efeito supressor significativamente maior que a aloe-emodina na proliferação celular do câncer, realizando uma interrupção induzida do ciclo celular e apoptose. *In vivo*, a nano AE exibiu efeitos inibitórios no crescimento do tumor com pouca toxicidade. Os autores concluíram que ambos os compostos podem atuar como potenciais agentes terapêuticos no tratamento do câncer de pulmão^[20,21].

FIGURA 6: Efeitos da aloína em diferentes concentrações no potencial de membrana mitocondrial e nos níveis de Ca^{2+} . (A) Avaliação do potencial de membrana mitocondrial através da coloração de rondamina 123 e cintometria de fluxo. (B) Níveis de Ca^{2+} com aplicação de corante fluorescente e cintometria de fluxo. * $P < 0.05$ e ** $P < 0.01$ vs. (0 μM) células do grupo controle não tratadas.

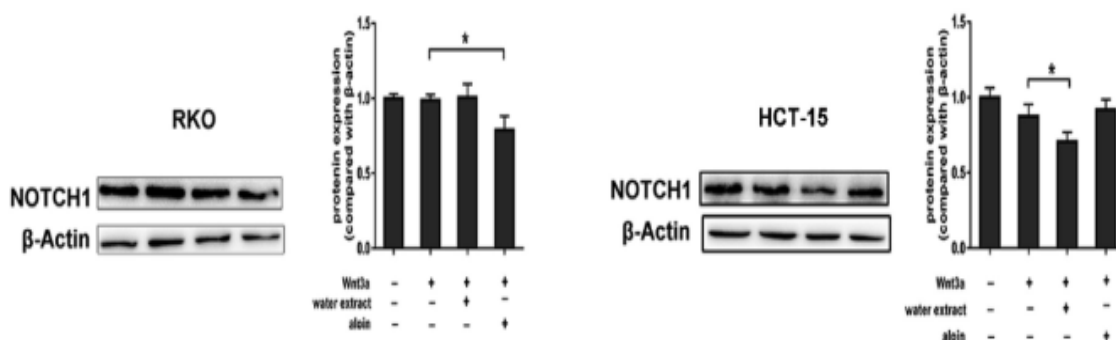


Fonte: Wan *et al.* ^[20].

Quanto ao câncer colorretal, um estudo *in vitro* demonstrou que a aloe-emodina suprimiu a viabilidade celular e induziu a apoptose das células. Além disso, ambas as linhas celulares, quando expostas ao AE, geraram espécies reativas de oxigênio (ERO), induzindo estresse no retículo endoplasmático (RE). Também foi comprovado em outro estudo *in vitro* que a aloína ativou a via Wnt/ β -catenina e inibiu a via de

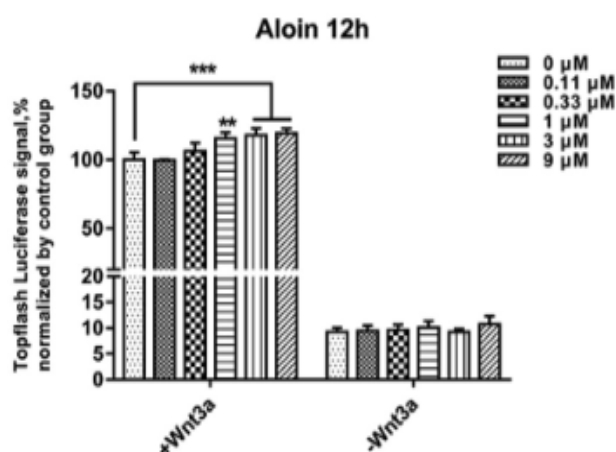
sinalização Notch na presença de Wnt3a, os quais estão intimamente relacionados ao início e desenvolvimento do carcinoma colorretal (**FIGURA 7 e 8**). Porém, os impactos do *Aloe vera* nessas vias cancerígenas ainda não foram completamente determinados. Através desses achados, os autores consideraram que os compostos também podem ser utilizados no tratamento de câncer colorretal através da indução de apoptose e podem auxiliar em mais estudos para entender melhor a carcinogenicidade colônica do *Aloe vera* [11,22].

FIGURA 7: Inibição da atividade do Notch1 utilizando extrato aquoso de *Aloe vera* e aloína, ambos regularam negativamente a via de sinalização nos genes das células (A) RKO e (B) HCT-15. *P <0,05; **P<0,05, ***P<0,01, ****P<0,001, *****P<0,0001 vs. células controle.



Fonte: Peng *et al.* [22].

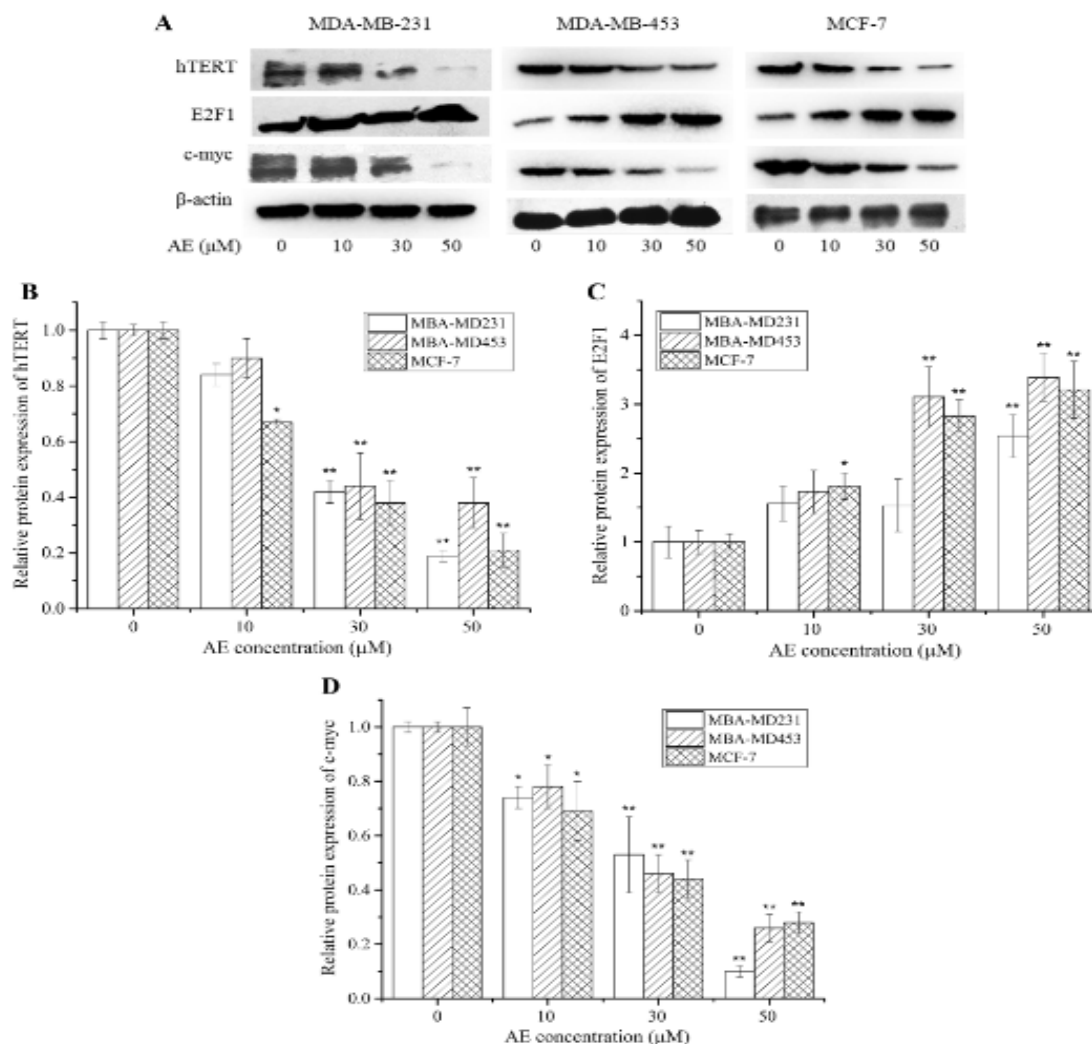
FIGURA 8: Ativação pela aloína da via de sinalização Wnt/β-catenina na presença da proteína Wnt3a em células NIH / 3t3. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001, vs. Grupo controle.



Fonte: Peng *et al.* [22].

No câncer de mama, um estudo *in vitro* evidenciou que o aloe-emodina aumentou a citotoxicidade na célula induzida por tamoxifeno, reduzindo proteínas relacionadas à neoplasia (EGFR, ER, Ras, ERK, c-Myc) e bloqueando PI3K e ativação mTOR [23]. A exposição contínua ao composto das células por 48 horas também resultou em encurtamento dos telômeros e inibição da telomerase. A transcrição do hTERT foi reprimida pela ativação do E2F1 e inativação das proteínas c-myc nas linhas celulares MDA-MB-231, MDA-MB-453 e MCF-7 (**FIGURA 9**). Portanto, autores consideram o aloe-emodina como um importante quimiossensibilizante por facilitar a morte celular do câncer mamário [24].

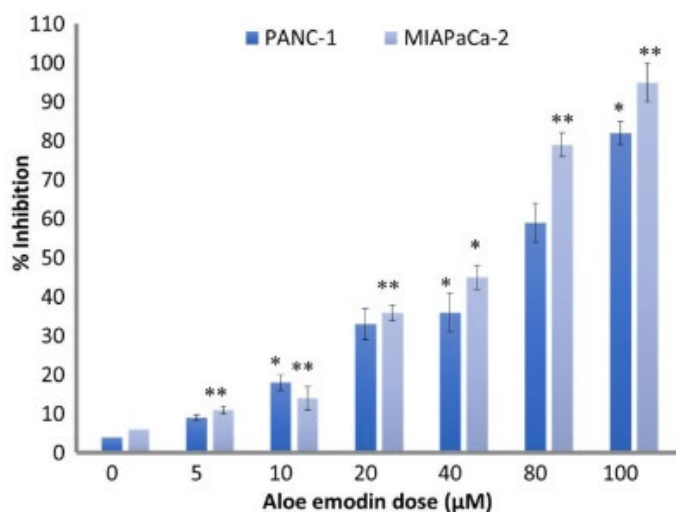
FIGURA 9: Efeito da aloe-emodina na expressão de hTERT, E2F1 e proteínas c-myc. (A) Expressão das proteínas detectadas por meio de Western Blot. (B) Níveis de expressão da proteína hTERT. (C) Níveis de expressão da proteína E2F1 (D) Níveis de expressão da proteína c-myc. $P < 0.05$, $**P < 0.01$ vs. grupo controle.



Fonte: Wang S *et al.* [24].

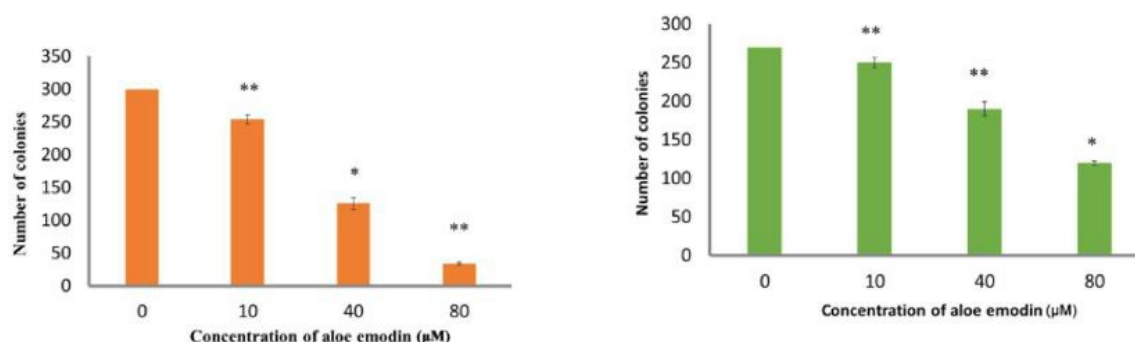
No adenocarcinoma pancreático, um estudo *in vitro* com as linhas MIAPaCa-2 e PANC-1 tratadas com aloe-emodina, revelou em seus resultados que o aloe-emodina induziu a toxicidade dependente da dose em ambas as células de carcinoma pancreático, sendo as células MIAPaCa-2 mais suscetíveis que PANC-1, além de inibir a formação de colônias de células cancerígenas (**FIGURAS 10, 11 e 12**). Os autores esperam que estes estudos revelem achados importantes para o uso futuro do *Aloe vera* e aloe-emodina na pesquisa do câncer [25].

FIGURA 10: Efeito inibitório da aloe-emodina nas células cancerígenas pancreáticas PANC-1 e MIAPaCa-2 conforme aumento da dose em um período de 48 horas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 0 μM (controle).



Fonte: Du *et al.* [25]

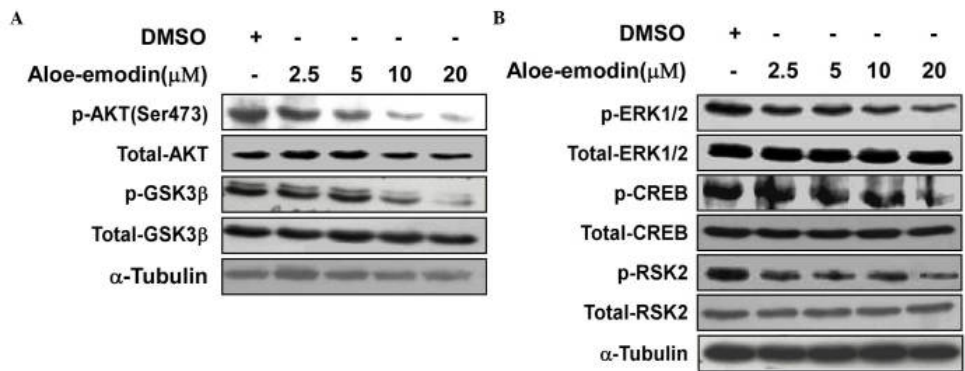
FIGURAS 11 e 12: Redução do número de colônias das células MIAPaCa-2 (laranja) e PANC-1 (verde) aplicando diferentes concentrações de aloe-emodina. $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 0 μM (controle).



Fonte: Du *et al.* [25]

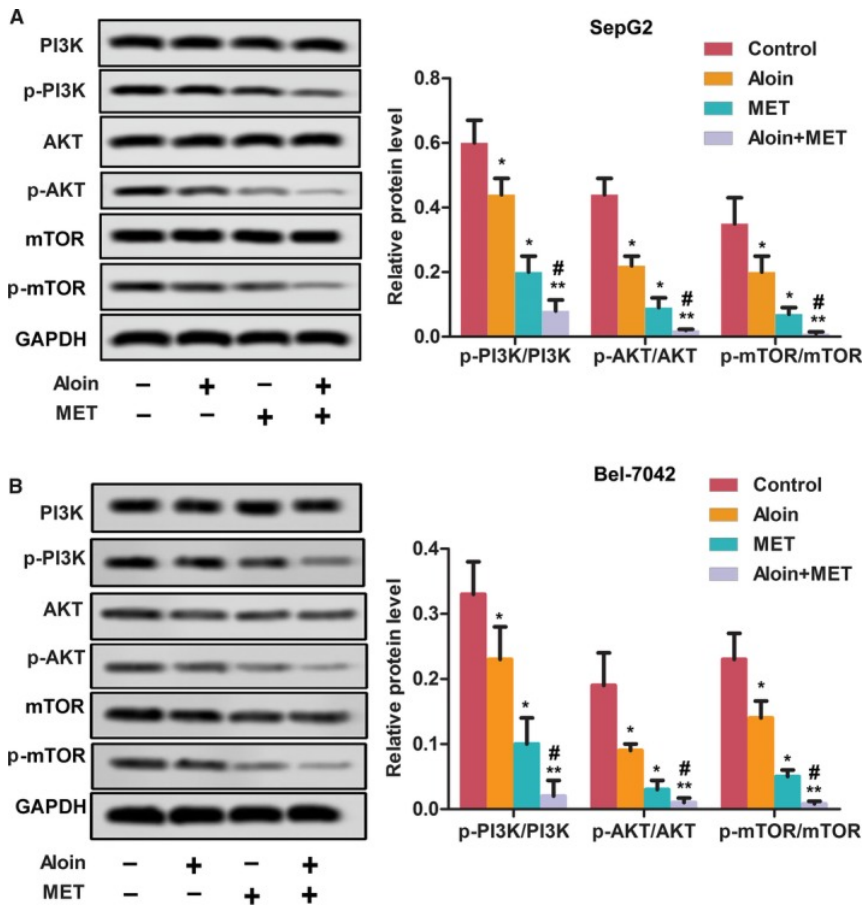
Quanto a outros tipos de células cancerígenas humanas, foi confirmado através de estudo *in vitro* e *in vivo* que a aloína induziu a apoptose e a autofagia das células através da via de sinalização celular PI3K/AKT/mTOR em células do carcinoma hepático HepG2 e Bel-7402, diminuiu o número de células invasivas e *in vivo*, reduziu consideravelmente o peso do tumor e aumentaram o tempo de sobrevivência dos camundongos em relação ao grupo controle (**FIGURA 13**) [26]. Outros experimentos *in vitro* também demonstraram que o aloe-emodina suprimiu a proliferação e o crescimento celular e inibiu a fosforilação de AKT e ERK de maneira dependente da dose em células de câncer de esôfago (**FIGURA 14**) [27]. No carcinoma epidermoide oral humano, o aloe-emodina aumentou a proporção de células apoptóticas e aumentaram os níveis de expressão das proteínas caspase-9 e caspase-3 (**FIGURA 15 e 16**) [28].

FIGURA 13: Supressão da via de sinalização PI3K / AKT / mTOR *in vitro* através da aloína, metformina e combinação. (A) Expressão da proteína de PI3K / AKT / mTOR e p-PI3K / p-AKT / p-mTOR através de Western blotting nas células HepG2. (B) Expressão da proteína de PI3K / AKT / mTOR e p-PI3K / p-AKT / p-mTOR através de western blotting nas células Bel-7042.



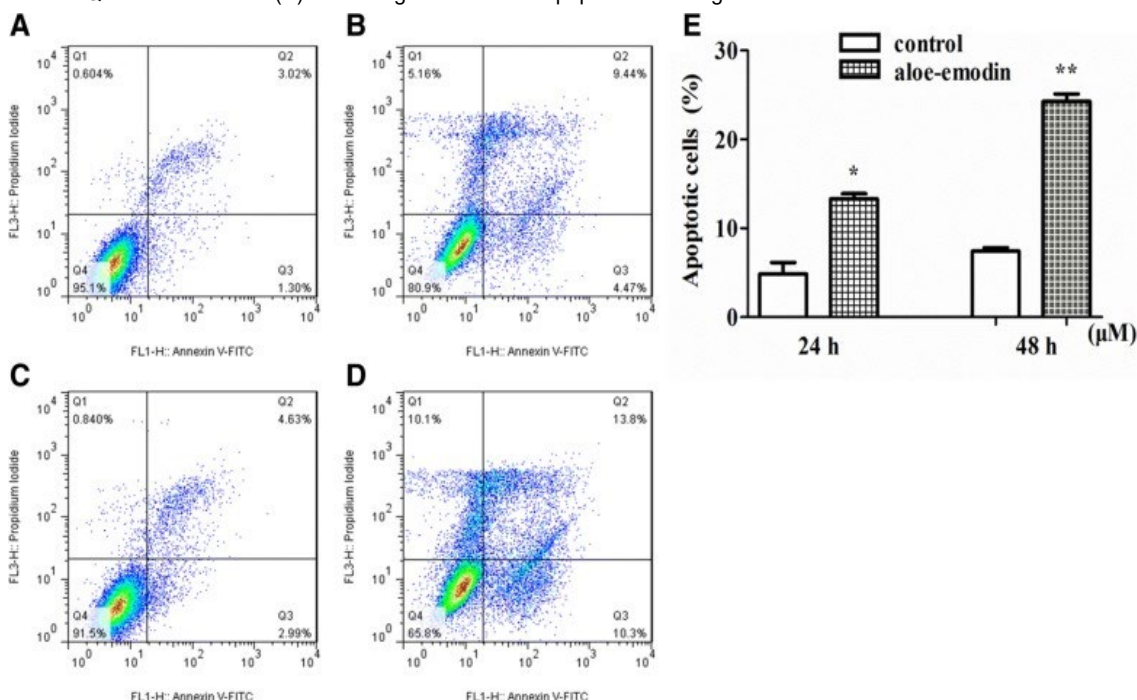
Fonte: Sun *et al.*^[26]

FIGURA 14: Inibição das vias de sinalização pela aloína, metformina e combinação das substâncias em diferentes doses. (A) fosforilação de AKT em Ser473 e (B) fosforilação de ERK em Thr202 / Tyr204, RSK2 em Ser360 e CREB em Ser133 conforme aumento da dose.



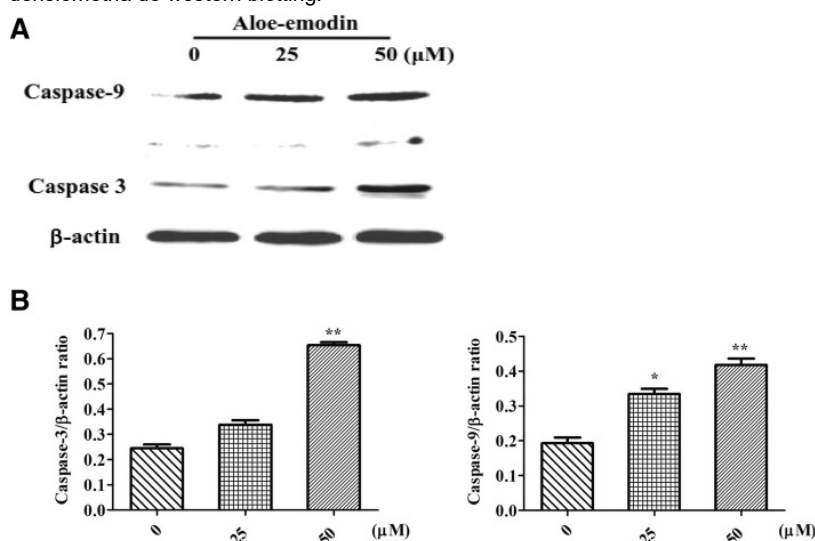
Fonte: Chang *et al.*^[27]

FIGURA 15: Apoptose induzida pela aloe-emodina nas células SCC15. (A) e (C) Células tratadas com 0 μ M de aloe-emodina e (B) e (D) 50 μ M por 24 e 48 horas. Q4: células vivas. Q3: células apoptóticas precoces. Q2: células apoptóticas tardias. Q1: células mortas. (E) Porcentagem de células apoptóticas no estágio inicial e final.



Fonte: Li *et al.*[28].

FIGURA 16: Atuação da aloe-emodina na expressão das proteínas apoptóticas. (A) Níveis de caspase-9 e caspase-3 conforme aumento da dose de aloe-emodina em 48 horas detectados através de western blotting. (B) Análise da densitometria de western blotting.



Fonte: Li *et al.*[28].

Conclusão

Com o número crescente de casos de câncer no Brasil e no mundo, o desenvolvimento de pesquisas com plantas medicinais torna-se necessário, a fim de auxiliarem ou até mesmo substituírem tratamentos mais invasivos e agressivos ao corpo humano, já que temos uma rica biodiversidade vegetal de caráter terapêutico no país e afora.

Estudos sobre o *Aloe vera* vêm amplamente demonstrando o efeito cicatrizante da planta, porém, o efeito antioxidante e anticâncer vêm sendo pouco elucidado na literatura. Não foram encontradas publicações brasileiras a respeito de estudos experimentais sobre o efeito citotóxico dos componentes do *Aloe vera* em células cancerígenas, portanto, o incentivo a pesquisas nacionais seria importante tanto para a evolução do tratamento do câncer quanto para a visibilidade da comunidade científica.

Os estudos *in vitro* e *in vivo* citados neste trabalho revelaram que os compostos derivados do *Aloe vera* (aloe-emodina e aloína) tiveram resultados satisfatórios quanto à atividade antineoplásica em diferentes linhas celulares de câncer humano. Porém, essas substâncias não foram testadas diretamente em seres humanos, revelando que são necessários experimentos clínicos para comprovar a eficácia do *Aloe vera* no tratamento do câncer.

Referências

1. Teixeira AKS, Vasconcelos JLA. Perfil histopatológico de pacientes com diagnóstico de tumores malignos assistidos em um hospital de referência do Agreste Pernambucano. **J Bras Patol Med Lab**. 2019; 55(1): 87-97. ISSN 1678-4774. [<https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190002>].
2. Braga SFM, Souza MCD, Oliveira RRD, Andrade EIG, Acúrcio FDA, Cherchiglia ML. Sobrevida e risco de óbito de pacientes após tratamento de câncer de próstata no SUS. **Rev Saúde Pública**. 2017; 51: 46. ISSN 1518-8787. [<https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006766>].
3. Rodrigues CL, Gusman GS. Uso de terapias alternativas e complementares por pacientes oncológicos em quimioterapia. **Anais SIMPAC**. 2019; 10(1). [<https://academico.univcosa.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/download/1056/1364>].
4. Felipette LJ, Ceolin S, Knob PB, Vestena ZJG, Manfrin MR, Schwartz E. Uso de terapias integrativas e complementares por pacientes em quimioterapia. **Av Enferm**. 2015; 33 (3): 372-80. ISSN 0121-4500. [<https://pesquisa.bvsalud.org/controlecancer/resource/pt/lil-769053?src=similardocs>].
5. Peixoto MI, Do Bú EA, De Melo Lima EL. Uso de plantas medicinais para tratar câncer por pacientes de Campina Grande-PB. **Anais CIEH**. 2015; (2)1: 2318-0854. ISSN 2318-0854. [<http://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/12858>].
6. Souza JRS, Da Silva RH, Zanachi JA. Características fitoterapêuticas da *Aloe vera*. **Rev FUNEC Cient Multid**. 2017; 6(8): 23-39. ISSN 2318-5287. [<https://doi.org/10.24980/rfcm.v6i8.2237>].
7. Badke LB, Silva BDC, Carvalho-Jorge ARD, Taher DM, Riegel-Vidotti IC, Marino CEB. Synthesis and characterization of microalgae fatty acids or *Aloe vera* oil microcapsules. **Polímeros**. 2019; 29(3): 1-9. ISSN 1678-5169. [<http://dx.doi.org/10.1590/0104-1428.01119>].
8. Guo X, Mei N. *Aloe vera*: A review of toxicity and adverse clinical effects. **J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev**. 2016; (34) 2: 77-96. ISSN 1532-4095. [<https://doi.org/10.1080/10590501.2016.1166826>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349368/>].
9. Majumder R, Das CK, Mandal M. Lead bioactive compounds of *Aloe vera* as potential anticancer agent. **Pharmacol Res**. 2019; 148:104416. ISSN 1096-1186. [<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104416>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470079/>].
10. Deitersen J, El-Kashef D, Proksch P, Stork B. Anthraquinones and autophagy—Three rings to rule them all?. **Bioorg Med Chem**. 2019; 27(20): 115042. ISSN 0968-0896. [<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115042>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420258/>].

11. Cheng C, Dong W. Aloe-emodin induces endoplasmic reticulum stress-dependent apoptosis in colorectal cancer cells. **Med Sci Monit.** 2018; 24: 6331-6339. ISSN 1643-3750. [<https://doi.org/10.12659/MSM.908400>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142869/>].
12. Wang Z, Tao H, Ma Y, Tang T, Zhang Q, Jiang Q *et al.* Aloin induces apoptosis via regulating the activation of MAPKs signaling pathway in human gastric cancer cells *in vitro*. **J South Med Univ.** 2018; 38(9): 1025-1031. ISSN 2663-0842. [<https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2018.09.01>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744199/>].
13. Tabolacci C, Rossi S, Lentini A, Provenzano B, Turcano L, Facchiano F *et al.* Aloin enhances cisplatin antineoplastic activity in B16-F10 melanoma cells by transglutaminase-induced differentiation. **Amino Acids.** 2013; 44(1): 293–300. ISSN 0018-1560. [<https://doi.org/10.0.3.239/s00726-011-1166-x>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22139409/>].
14. Pan Q, Pan H, Lou H, Xu Y, Tian L. Inhibition of the angiogenesis and growth of Aloin in human colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. **Cancer Cell Int.** 2013; 13(1): 69. ISSN 1475-2867. [<https://doi.org/10.0.4.162/1475-2867-13-69>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23848964/>].
15. Liu K, Park C, Li S, Lee KW, Liu H, He L *et al.* Aloe-emodin suppresses prostate cancer by targeting the mTOR complex 2. **Carcinogenesis.** 2012; 33(7): 1406-11. ISSN 0143-3334. [<https://doi.org/10.1093/carcin/bgs156>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532249/>].
16. Akev N, Candoken E, Erdem Kuruca S. Comparative Study on the Anticancer Drug Potential of a Lectin Purified from *Aloe Vera* and Aloe-Emodin. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2020; 21(1): 99-106. ISSN 2476-762X [<https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.99>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983171/>].
17. Gao R, Wu X, Huang Z, Wang B, Li F, Xu H, Ran L. Anti-tumor effect of aloe-emodin on cervical cancer cells was associated with human papillomavirus E6/E7 and glucose metabolism. **Onco Targets Ther.** 2019; 12: 3713-3721. ISSN 1178-6930. [<https://doi.org/10.2147/OTT.S182405>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526183/>].
18. Trybus W, Król T, Trybus E, Stachurska A, Kopacz-Bednarska A, Król G. Induction of mitotic catastrophe in human cervical cancer cells after administration of aloe-emodin. **Anticancer Res.** 2018; 38(4): 2037-2044. ISSN 1791-7530. [<https://doi.org/10.21873/anticancer.12443>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599321/>].
19. Tao H, Tang T, Wang S, Wang Z, Ma Y, Cai T *et al.* The molecular mechanisms of Aloin induce gastric cancer cells apoptosis by targeting High Mobility Group Box 1. **Drug Des Develop Ther.** 2019; 13: 1221. ISSN 1177-8881. [<https://doi.org/10.2147/DDDT.S201818>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489572/>].
20. Wan L, Zhang L, Fan K, Wang J. Aloin promotes A549 cell apoptosis via the reactive oxygen species-mitogen activated protein kinase signaling pathway and p53 phosphorylation. **Mol Med Rep.** 2017; 16(5): 5759-5768. ISSN 1791-3004. [<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7379>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28901386/>].
21. Wu YY, Zhang JH, Gao JH, Li YS. Aloe-emodin (AE) nanoparticles suppresses proliferation and induces apoptosis in human lung squamous carcinoma via ROS generation *in vitro* and *in vivo*. **Biochem Biophys Res Commun.** 2017; 490(3): 601-607. ISSN 1090-2104. [<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.084>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629998/>].
22. Peng C, Zhang W, Dai C, Li W, Shen X, Yuan Y *et al.* Study of the aqueous extract of *Aloe vera* and its two active components on the Wnt/ β -catenin and Notch signaling pathways in colorectal cancer cells. **J Ethnopharmacol.** 2019; 243: 112092. ISSN 1872-7573. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112092>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319122/>].

23. Tseng HS, Wang YF, Tzeng YM, Chen DR, Liao YF, Chiu HY *et al.* Aloe-emodin enhances tamoxifen cytotoxicity by suppressing Ras/ERK and PI3K/mTOR in breast cancer cells. **American J Chin Med.** 2017; 45(2): 337-350. ISSN 1793-6853. [<https://doi.org/10.1142/S0192415X17500215>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231748/>].
24. Wang S, Yan WW, He M, Wei D, Long ZJ, Tao YM. Aloe emodin inhibits telomerase activity in breast cancer cells: transcriptional and enzymological mechanism. **Pharmacol Rep.** 2020; 72(2): 1383-1396. ISSN 1734-1140. [<https://doi.org/10.1007/s43440-020-00062-w>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207090/>].
25. Du Y, Zhang J, Tao Z, Wang C, Yan S, Zhang X *et al.* Aloe emodin exerts potent anticancer effects in MIA PaCa-2 and PANC-1 human pancreatic adenocarcinoma cell lines through activation of both apoptotic and autophagic pathways, sub-G1 cell cycle arrest and disruption of mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$). **J BUON.** 2019; 24(2): 746-753. ISSN 2241-6293. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128032/>].
26. Sun R, Zhai R, Ma C, Miao W. Combination of aloin and metformin enhances the antitumor effect by inhibiting the growth and invasion and inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway. **Cancer Med.** 2020; 9(3): 1141-1151. ISSN 2045-7634. [<https://doi.org/10.1002/cam4.2723>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997051/>].
27. Chang X, Zhao J, Tian F, Jiang Y, Lu J, Ma J *et al.* Aloe-emodin suppresses esophageal cancer cell TE1 proliferation by inhibiting AKT and ERK phosphorylation. **Oncol Lett.** 2016; (12)3: 2232-2238. ISSN 1792-1082. [<https://doi.org/10.3892/ol.2016.4910>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998577/>].
28. Li Q, Wen J, Yu K, Shu Y, He W, Chu H *et al.* Aloe-emodin induces apoptosis in human oral squamous cell carcinoma SCC15 cells. **BMC Complement Altern Med.** 2018; (18): 296. ISSN 1472-6882. [<https://doi.org/10.1186/s12906-018-2353-z>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223044/>].

Histórico do artigo | Submissão: 23/01/2021 | Aceite: 01/03/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Borges SR, Hoefel AL. Evidências sobre a ação de compostos do *Aloe vera* em células cancerígenas: uma revisão da literatura. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 231-247. e-ISSN 2446-4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1142>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Interações medicamentosas entre fitoterápicos padronizados pelo Sistema Único de Saúde e medicamentos convencionais

Drug interaction between standardized herbal medicines by the Unified Health System and conventional medicines

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1138>

Rubio, Karina Taciana Santos^{1,2}; Nascimento, Maria Alice Pereira do¹; Martucci, Maria Elvira Poleti^{1,2*}.

¹Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Rua Três, 306-328, CEP 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Programa de Pós-graduação em Engenharia Ambiental – ProAmb, Bauxita, CEP 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil.

*Correspondência: maria.martucci@ufop.edu.br.

Resumo

As plantas medicinais e os fitoterápicos são alternativas para o tratamento de diversas doenças. O Sistema Único de Saúde (SUS) possui 12 fitoterápicos padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME): alcachofra, aroeira, babosa, cáscara-sagrada, espinheira-santa, garra-do-diabo, guaco, hortelã, isoflavona-de-soja, plantago, salgueiro e unha-de-gato. O objetivo deste trabalho foi avaliar os eventos adversos destes fitoterápicos e as possíveis interações medicamentosas resultantes do seu uso concomitante com medicamentos convencionais. O trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura no período entre 1995 e 2020. As plantas medicinais e/ou os medicamentos fitoterápicos são constituídos de compostos químicos, que em sua maioria são responsáveis pelas suas variadas ações farmacológicas. A composição química complexa aumenta a possibilidade de interações quando medicamentos convencionais são utilizados concomitantemente. As interações podem ser benéficas ou desfavoráveis, podendo potencializar o efeito de fármacos, reduzir a eficácia, resultar em reações adversas ou não alterar o efeito esperado do fármaco. Ressaltou-se a importância de considerar os fitoterápicos/plantas medicinais com a mesma importância que os medicamentos sintéticos, baseando a conduta clínica em evidências científicas confiáveis, reconhecendo sua eficácia, mas também seus efeitos adversos e a possibilidade de interações medicamentosas tornando, assim, seu uso mais seguro e eficaz.

Palavras-chave: Fitoterápicos. Fitoterapia. Eventos adversos. Interações medicamentosas. Plantas medicinais. Sistema Único de Saúde.

Abstract

Medicinal plants and phytotherapies are considered an alternative for the treatment of several diseases. The SUS has 12 phytotherapies standardized in the RENAME: artichoke, mastic, aloe vera, holy cashew, espinheira-santa, devil's claw, guaco, mint, soy isoflavone, plantago, willow and unha-de-gato. The aim of this work was to evaluate the adverse events of these phytotherapies and the possible drug interactions resulting from the use of conventional medicines concomitant with the use of these phytotherapies. The work was carried out through a review of the databases between 1995 and 2020. Medicinal plants and phytotherapies are constituted of chemical compounds, which are mostly responsible for their pharmacological actions. The complexity of these substances increases the possibility of interactions occurring when conventional drugs are used concomitantly. The interactions can be beneficial or unfavorable, since they can increase drug's effect, reduce its effectiveness, result in adverse reactions or not cause changes in the expected effect of the drug. This work emphasizes the importance of considering herbal medicines and phytotherapies with the same importance as synthetic medicines, basing clinical conduct on reliable scientific evidence, recognizing its effectiveness, but also its adverse effects and the possibility of drug interactions making, thus, its use safer and more efficient.

Keywords: Phytotherapies. Phytotherapy. Adverse events. Drug interactions. Medicinal plants. Sistema Único de Saúde.

Introdução

A utilização de plantas medicinais, muitas vezes, é o único método de tratamento de doenças para diversas comunidades^[1]. Nas décadas de 1940 e 1950, ocorreu um aumento na produção de fármacos sintéticos^[2], mas nos anos 80, foi constatado que estes permaneciam incapazes de tratar diversas doenças e poucos venciam todas as etapas de ensaio clínico, ressurgindo o interesse pelas plantas medicinais^[3]. Tal cenário, associado à etnofarmacologia e a ferramentas analíticas e computacionais, propiciou a descoberta de novos fármacos naturais^[3,4].

Somado a isso, o Ministério da Saúde criou o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM) da Central de Medicamentos (CEME), para avaliar a ação terapêutica de 55 plantas medicinais e, em 1988, foi regulamentada a Fitoterapia nos serviços de saúde^[5]. Com o fim da CEME, foi criada a Política Nacional de Medicamentos^[6,7] e, em 2006, foi implantada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC)^[8].

Posteriormente, foi instituída a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF)^[9,10], com o intuito de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos^[11]. Outro marco importante, foi a publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS)^[12] com a finalidade de orientar pesquisas voltadas à produção de fitoterápicos^[13] e, em 2010, foi instituído o Programa Farmácia Viva, com a atribuição de cultivar, colher, processar, bem como manipular e dispensar plantas medicinais e fitoterápicos^[14].

Atualmente, são padronizados 12 fitoterápicos no SUS: alcachofra, aroeira, babosa, cáscara-sagrada, espinheira-santa, garra-do-diabo, guaco, hortelã, isoflavona-de-soja, plantago, salgueiro e unha-de-

gato^[15,16]. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os eventos adversos destes fitoterápicos e as possíveis interações medicamentosas resultantes do uso concomitante com medicamentos convencionais.

A PNPMF e a PNPIC foram importantes para o estabelecimento da fitoterapia no Brasil. Entretanto, ainda existem dificuldades em relação à utilização dessa terapia^[17], como a falta de qualificação e capacitação dos profissionais da saúde^[18].

Estudos realizados no Rio Grande do Sul mostraram que pouquíssimos profissionais de saúde prescrevem fitoterápicos^[19] e a maioria desconhece a existência de interações medicamentosas e eventos adversos^[20]. Gadelha^[21] e Mattos^[22] mostraram que em Sousa (PB) e em Blumenau (SC), respectivamente, a maioria dos profissionais não tem conhecimento suficiente para orientação e/ou prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos e desconhecem a oferta de fitoterápicos na RENAME.

Além disso, a avaliação da fitoterapia na atenção primária mostrou que os profissionais de saúde, que passam por capacitação na área, são capazes de orientar os pacientes, evitando práticas inadequadas^[23]. Assim, é evidente a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos^[18,19] e os possíveis eventos adversos e interações medicamentosas^[20].

Metodologia

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura, no período de 1995 a 2020. A busca dos dados foi realizada nas bases de dados SciELO, PubMed e sites do Ministério da Saúde, a partir das seguintes palavras-chave: nome científico da planta *versus* toxicidade; interação medicamentosa, além de *herb or medicinal plants and drugs interactions*.

Fitoterápicos padronizados no Sistema Único de Saúde

Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)

A alcachofra possui em sua composição, principalmente, flavonoides e ácidos clorogênicos, responsáveis por seus efeitos antioxidantes, inibição da síntese de colesterol e redução da oxidação da lipoproteína de baixa densidade^[24]. A alcachofra está padronizada no SUS nas formas de comprimido, solução oral e tintura, nas concentrações de 24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico^[25].

A cinarina (ácido 1,3-di-O-cafeoilquínico) é o principal componente ativo e possui ação colagoga e colerética, responsáveis pelo efeito hepatoprotetor^[24,26], enquanto que a cinaropicrina (lactona sesquiterpênica) apresenta propriedades anti-hiperlipidêmica, antitumoral, anti-inflamatória, antioxidante e antibacteriana^[27].

Os flavonoides da planta inibem a xantina oxidase, similarmente à colchicina. Assim, o uso concomitante de colchicina e de alcachofra resulta em aumento da toxicidade deste fármaco. Além disso, quando usada com o anlodipino foram relatados diarreia, azia, vômitos e alergias, uma vez que a alcachofra inibe a enzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo do anlodipino, aumentando a concentração deste fármaco^[28].

De acordo com Nicoletti^[29], a diurese provocada pela alcachofra pode ser prejudicial quando associada à administração de diuréticos de alça e tiazídicos, pois esses podem resultar em hipocalemia. Pode ocorrer também redução do volume sanguíneo, resultando em hipotensão.

Para avaliar a teratogenicidade do extrato aquoso de folhas de alcachofra, foram administradas doses de até 4 g/kg em ratas Wistar prenhas. Apesar de diminuir o peso e o tamanho fetal, o extrato não causou malformações fetais^[30]. Para Queiroz *et al.* ^[31], a alcachofra é contraindicada durante a amamentação, devido à excreção da cinaropicrina no leite.

Em relação à atividade mutagênica e genotóxica *in vivo*, Zan *et al.* ^[32] demonstraram que o extrato aquoso de alcachofra possui baixo potencial genotóxico. No entanto, foi observada alteração na medula óssea no grupo tratado com 2000 mg/kg, indicando que o chá de alcachofra deve ser consumido com moderação.

Foram observadas reações alérgicas, rinite e asma brônquica após a administração tópica e nasal da alcachofra em 2 pacientes^[33]. Apesar disso, o estudo de Englisch^[34] indica que o extrato aquoso apresentou boa tolerabilidade, baixa ocorrência de efeitos colaterais, e efeito hipocolesterolemizante.

Aroeira (*Schinus terebinthifolia* Raddi)

A aroeira^[35] possui taninos e saponinas, responsáveis pelas atividades anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica da planta^[36]. A aroeira está padronizada no SUS nas formas de gel e óvulo vaginal, ambas com 1,932 mg de ácido gálico, sendo indicada no tratamento de cervicites, vaginites e cérvico-vaginites^[25].

Na avaliação da mutagenicidade, foram observadas lesões no DNA de bactérias^[36,37], possivelmente associadas à formação de radicais livres. Lima *et al.* ^[38] estudaram a toxicidade oral aguda e subaguda do extrato etanólico em ratos Wistar e não detectaram sinais de toxicidade ou mortes. Carlini *et al.* ^[39] observaram ação protetora gástrica com doses orais de 50 mg/Kg de extrato. Os mesmos autores observaram malformações após administração oral e contraindicam o uso em gestantes.

Em relação ao gel vaginal, o mesmo pode ser usado em mulheres^[40] e a principal reação adversa é desconforto local^[41].

Babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. f.)

A babosa possui mucilagem^[42], a qual é composta por polissacarídeos e compostos fenólicos^[43]. Os polissacarídeos aumentam a síntese de colágeno e aceleram a regeneração tecidual, portanto, a babosa é indicada no tratamento de queimaduras de 1º e 2º graus^[44] e no tratamento de *Psoríase vulgaris*^[25].

As reações adversas decorrentes do uso tópico da babosa são dermatite de contato, hipersensibilidade e queimação local^[45]. Além disso, nas folhas também é encontrado o látex, rico em antraquinonas, que possuem propriedades laxativa^[46], analgésica, antibacteriana e antiviral^[44]. No SUS, a babosa é padronizada nas formas de creme e gel, contendo 10-70% do gel fresco^[25].

Em relação à toxicidade, o teste agudo em galinhas, utilizando extrato hidroalcóolico, matou 20% dos animais na dose de 2.560 mg/Kg, enquanto que no teste de toxicidade subcrônica não foram observadas anormalidades ou mortes com doses diárias de até 640 mg/Kg. Assim, o extrato pode ser considerado

seguro^[47], porém, há relatos de hepatite aguda^[48-50] e diminuição da concentração plasmática de hormônios tireoidianos (T₃ e T₄)^[51].

Em relação às interações medicamentosas, Lee^[52] relatou a interação com o anestésico sevoflurano, com potencialização dos efeitos antiplaquetários resultando em sangramento; e Hervás-García *et al.*^[53] denotaram hepatotoxicidade causada pelo uso concomitante com interferon beta.

A atividade mutagênica do extrato de folhas de babosa foi avaliada por meio do ensaio em *Allium cepa* e na dose de 400 mL/L que resultou em mutagenicidade^[54]. Em estudo crônico, com administração oral em ratos, foram observadas neoplasias intestinais, relacionadas às antraquinonas^[55]. Também podem ocorrer alterações na morfologia do reto e cólon, fissuras anais e prolapsos hemorroidais^[56].

Por fim, as antraquinonas estimulam o intestino grosso, o que pode refletir na musculatura uterina induzindo ao aborto, portanto, a babosa é contraindicada para gestantes^[57].

Cáscara-sagrada (*Rhamnuspurshiana* DC.)

A cáscara-sagrada possui antraquinonas e substâncias fenólicas^[58]. As antraquinonas conferem ação colagoga e hipocolesterolemia e estimulam o peristaltismo^[59]. No SUS, está padronizada nas formas de cápsula e tintura com 20 a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeos^[25].

Os cascarosídeos inibem a reabsorção de eletrólitos e água no cólon por meio de irritação local, induzindo ao peristaltismo. Assim, a cáscara-sagrada pode interferir na biodisponibilidade de fármacos absorvidos no intestino^[60], como anticonvulsivantes^[61], além de causar redução acentuada de potássio sérico, principalmente quando utilizada com diuréticos tiazídicos^[62].

O consumo da cáscara-sagrada nas doses recomendadas e por período curto de tempo é seguro, entretanto, o uso crônico pode causar desconforto gastrointestinal, câimbras e uma patologia chamada Melanose coli, caracterizada por lesões pigmentadas no cólon^[63]. Além disso, o uso contínuo é considerado fator de risco para câncer colorretal, uma vez que as antraquinonas podem interferir na atividade da topoisomerase II, intercalar com as bases do DNA e servir como substrato para a glicoproteína P^[64].

Outros efeitos adversos relatados são icterícia, alterações bioquímicas, danos hepatocelulares, desenvolvimento de hepatite colestática, associados à ingestão da planta, e asma e rinite, associadas à manipulação da mesma^[65-67].

A cáscara-sagrada é contraindicada para portadores de doenças crônicas intestinais, apendicite, sangramento retal e colite ulcerativa devido às propriedades laxantes^[59]. Também não é recomendada para pacientes com doença renal, pois as antraquinonas podem promover um desequilíbrio eletrolítico^[68]. As antraquinonas também podem estimular a musculatura uterina e são excretadas no leite materno, portanto a cáscara-sagrada é contraindicada para grávidas e lactantes^[69].

Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek)

A espinheira-santa é composta por triterpenos, flavonoides, taninos, óleos essenciais e alcaloides^[70] e possui atividade antiulcerogênica^[71], sendo indicada no tratamento de úlcera e gastrite^[72]. No SUS, está padronizada nas formas de cápsula, tintura, emulsão e suspensão oral^[25].

Os taninos formam complexos com proteínas plasmáticas aumentando a biodisponibilidade de fármacos inibidores de proteases, o que pode potencializar os efeitos colaterais^[73]. Ademais, em estudo clínico foram relatados os seguintes efeitos adversos associados ao uso da espinheira-santa: poliúria, cefaleia, sonolência, náusea, tremor nas mãos, cistite, dor nas articulações das mãos e xerostomia^[74].

Na avaliação do efeito na espermatogênese de camundongos, foram observadas células germinativas imaturas, núcleos picnóticos e túbulos seminíferos vacuolizados, porém a espermatogênese não foi prejudicada. Além disso, o extrato etanólico na dose de 800 mg/Kg/dia durante 30 dias, reduziu o peso dos animais^[75].

Em ratas prenhas, a atividade estrogênica do extrato hidroalcoólico dificultou a aderência do embrião na parede uterina, resultando em perda embrionária. Entretanto, o extrato administrado durante ou após o período de implantação não induziu à malformação e morte fetal^[76]. Ainda, estudos recentes demonstraram que administração do extrato não provoca alteração na parede uterina, perda embrionária ou efeitos teratogênicos^[74,77].

Garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.)

A garra-do-diabo tem como substância majoritária o harpagosídeo, monoterpene iridoide glicosilado^[78], responsável pela ação anti-inflamatória da planta, uma vez que o mesmo é capaz de inibir a ciclooxigenase (COX) e a lipoxigenase (LOX), liberar citocinas e produzir óxido nítrico^[79]. Portanto, a garra-do-diabo é indicada como coadjuvante no tratamento de osteoartrite e gota^[29], e, no SUS, está padronizada nas formas de comprimido, cápsula e comprimido de liberação prolongada, contendo de 30 - 100 mg de harpagosídeo ou 45 - 150 mg de iridoides totais expressos^[25].

A garra-do-diabo apresenta também atividade anticoagulante e, portanto, potencializa o efeito de anticoagulantes, como a varfarina e o ácido acetilsalicílico, aumentando o risco de hemorragias^[80].

Em relação aos efeitos adversos, podem ocorrer alterações gastrointestinais, cefaleia, vertigem, erupções na pele e urticária^[81]. Além disso, há relato de hipertensão arterial associado ao uso de garra-do-diabo, devido à redução da vasodilatação, da diminuição da excreção de sódio e aumento da produção de prostaglandinas vasoconstritoras^[82].

O estudo *in vitro* sobre o efeito de extratos da planta e de harpagosídeo no transportador ABCB1/ P-glicoproteína, mostrou interação com esse transportador, mas não relacionada ao teor de harpagosídeo^[83]. Já o ensaio de toxicidade do extrato aquoso, realizado em ratos, mostrou aumento dos níveis de potássio, fósforo e sódio^[81].

Adicionalmente, foi avaliada a capacidade de inibição das enzimas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 de dez preparações comerciais à base de garra-do-diabo, bem como das substâncias harpagosídeo e harpagida. Dentre as preparações avaliadas, 5 inibiram a CYP3A4 e outras 5 ativaram, enquanto que harpagosídeo e harpagida isoladamente não inibiram a CYP3A4. Portanto, as interações entre garra-do-diabo e medicamentos convencionais por meio de alteração do sistema enzimático P450 é irrelevante^[84,85].

A garra-do-diabo não é recomendada para pacientes com úlceras gástricas e duodenais, uma vez que estimula a secreção de ácido gástrico^[86], e também não é recomendada para portadores de cálculos

biliares, pois a ação colerética aumenta o risco de formação desses cálculos^[87]. Além disso, o extrato aquoso é uterotônico, portanto é contra indicado durante a gravidez^[88].

Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.)

O guaco é composto por cumarinas, terpenos, taninos, flavonoides e saponinas^[89]. Pelo fato de atuar como broncodilatador, antitussígeno e expectorante, é indicado para auxiliar no tratamento de tosse persistentes e com expectoração^[29]. No SUS, está padronizado nas formas de tintura, xarope e solução oral, contendo de 0,5-5 mg de cumarina^[25].

O guaco, quando utilizado em doses acima da recomendada ou por período prolongado, pode provocar aumento da frequência cardíaca, vômitos e diarreia. Além disso, a cumarina possui ação anticoagulante agindo como antagonista da vitamina K, responsável pela ativação dos fatores de coagulação^[90]. Similarmente, o guaco potencializa a ação de anticoagulantes orais que também agem como antagonistas da vitamina K, aumentando o risco de hemorragias^[91]. Além disso, o guaco interage sinergicamente com alguns antibióticos^[92] e potencializa a pancitopenia causada por antirretrovirais^[73].

Em relação aos efeitos nos órgãos reprodutivos, a administração - por via oral de 3,3 g/Kg do extrato hidroalcolico das folhas - durante 52 dias a ratos Wistar adultos, não alterou espermatogênese e os níveis séricos de testosterona^[93]. Em outro estudo, a mesma dose foi administrada durante 90 dias a ratos Wistar imaturos sexualmente e não foram detectadas alterações em nenhum órgão vital, tampouco nos sistemas reprodutivo e endócrino^[94].

A toxicidade aguda foi avaliada em camundongos tratados por via oral durante 30 dias com doses de 200 - 3000 mg/Kg de extrato etanólico das folhas de guaco, e a dose de 3000 mg/Kg foi letal a 50% dos animais. Em relação aos parâmetros bioquímicos, foram observadas alterações renais sem relevância clínica. No que diz respeito aos parâmetros hematológicos, foram observados aumento do volume corpuscular médio e da hemoglobina corpuscular média, mas tais alterações desapareceram após o término do tratamento. Assim, os resultados demonstraram que o extrato etanólico é seguro^[95].

Fulanetti *et al.*^[96] avaliaram a toxicidade do extrato aquoso em ratas Wistar - grávidas e hipertensas - tratadas por via oral com 0,2 e 0,4 g de extrato. Como a cumarina tem ação vasodilatadora, esperava-se que o extrato reduzisse a hipertensão arterial das ratas, porém isso não ocorreu. Em relação à análise macroscópica dos fetos, não foram observadas anormalidades, sugerindo que o extrato aquoso não é teratogênico. No entanto, o guaco é contraindicado a gestantes pela possibilidade de ocorrer hemorragias^[89].

Hortelã (*Mentha x piperita* L.)

A hortelã é composta por terpenoides e flavonoides^[97]. No SUS, é indicada no tratamento da síndrome do cólon irritável, cólica intestinal, flatulência e espasmos e é padronizada na forma de cápsulas, contendo de 60 - 440 mg de mentol e de 28 - 256 mg de mentona^[25].

A hortelã inibe as isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 do sistema enzimático citocromo P450^[98]. A isoforma CYP1A2 metaboliza fármacos como o paracetamol, varfarina, propranolol e clomipramina; a CYP2C9 metaboliza fármacos como o ibuprofeno, losartana, fluoxetina e fenitoína; a CYP2C19 metaboliza o omeprazol, amitriptilina, fluoxetina, diazepam e fenobarbital; a CYP2D6 metaboliza

a propafenona, timolol, haloperidol e risperidona^[99]; e a CYP3A4 metaboliza a maioria dos fármacos, tais como alprazolam, ciclosporina, diclofenaco, lidocaína, nifedipino, paclitaxel, sinvastatina, dentre outros^[100]. Com isso, as concentrações plasmáticas desses fármacos podem aumentar quando administrados concomitantemente à hortelã, resultando em potencialização dos efeitos terapêuticos e adversos^[99].

Os ensaios *in vitro* realizados com extrato e com óleo essencial de hortelã mostraram sinergismo com antimicrobianos^[92,101]. O óleo essencial também diminuiu o número de leucócitos e o nível de ácido úrico, e aumentou o número de plaquetas, e os níveis de colesterol total e triglicérides, quando administrado a ratos Wistar na dose de 100-2000 mg/Kg/dia^[102]. Outros parâmetros bioquímicos foram avaliados após a administração de chá de hortelã, durante 30 dias, na concentração de 20 g/L a ratos Wistar: ocorreu aumento nos níveis de hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante, redução nos níveis de testosterona^[103]; e redução nos níveis de ferro e ferritina^[104].

Golalipour e colaboradores^[105] observaram que a administração oral do extrato hidroalcoólico de hortelã a camundongos, nas doses de 600 e 1200 mg/Kg/dia, no início da gestação, reduziu o peso dos fetos, mas não resultou em teratogenicidade. Sendo assim, a hortelã é contraindicada em pacientes com anemia ferropriva, gestantes e crianças^[104,105].

Em relação aos efeitos adversos, podem ocorrer alterações gastrintestinais^[106]. O uso tópico pode causar dermatite de contato^[107].

Isoflavona-de-soja (*Glycinemax* (L.) Merr.)

A isoflavona-de-soja é rica em isoflavonoides, responsáveis por sua indicação no alívio dos sintomas do climatério^[108]. No SUS, a isoflavona-de-soja está padronizada nas formas de cápsula e comprimido, contendo de 50-120 mg de isoflavona^[25].

As isoflavonas são fitoestrógenos, pois apresentam estrutura química similar ao estrógeno. Assim, com a diminuição da produção de estrógenos - observada durante o climatério - as isoflavonas são capazes de prevenir e melhorar os sintomas do climatério, osteoporose, doenças metabólicas e cardiovasculares^[109,110].

Por muito tempo, especulou-se sobre o potencial carcinogênico das isoflavonas. Atualmente, há estudos que mostram que as isoflavonas não causam proliferação das células mamárias^[111-113]; não aumentam o risco de câncer no endométrio^[114]; e ainda, diminuem a incidência de câncer de próstata^[115]. Além disso, estudos têm demonstrado o papel preventivo das isoflavonas no câncer, por meio da regulação do apoptose e da proliferação celular, inibição da angiogênese e metástase, além da ação antioxidante^[116].

Por outro lado, a ingestão de fitoestrógenos durante a gestação aumenta o risco de hipospádia^[117]. Em estudo realizado com mulheres japonesas no início da gestação, foi observado que mesmo a baixa ingestão diária (15.3 mg/dia) de fitoestrógenos, é suficiente para aumentar o risco de hipospádia^[118]. Assim, o consumo de isoflavonas deve ser evitado durante a gestação^[119].

Além disso, há estudos que mostram que produtos à base de soja induzem isoformas da CYP1, CYP2 e CYP3A, diminuindo a meia-vida e alterando a eficácia terapêutica de fármacos metabolizados por essas enzimas^[120].

De modo geral, a isoflavona-de-soja é bem tolerada, podendo causar leves alterações gastrointestinais^[121] e aumento do risco de hipotireoidismo, mas diminui a resistência à insulina e a pressão arterial^[122].

Plantago (*Plantago ovata* Forssk.)

A plantago apresenta compostos fenólicos, principalmente flavonoides; alcaloides; terpenoides e polissacarídeos^[123]. Estes últimos possuem efeito laxativo. Portanto, a plantago é indicada em casos de constipação intestinal^[124]. No SUS, está padronizada na forma de pó para dispersão oral, em sachês, contendo de 3 - 30 g^[25].

A ispaghula é uma fibra solúvel em água - obtida a partir da moagem das sementes de plantago - e composta por polissacarídeos^[125], que podem reduzir a biodisponibilidade de fármacos, como a levotiroxina^[126,127]; de fármacos que atuam no sistema nervoso central, como o lítio e a carbamazepina e de fármacos que atuam no coração, como a digoxina^[128].

Por outro lado, há fármacos que têm sua absorção aumentada em associação com plantago, como o etinilestradiol^[129] e, a levodopa^[130]. Há também associações que são benéficas, como o aumento da ação de hipoglicemiantes^[131,132]; o auxílio na redução do colesterol quando administrada com estatinas^[133]; e a redução do trânsito colônico causado pelos senosídeos e pelo orlistate^[134].

A ispaghula é considerada um alérgeno ocupacional potente^[135]. Viñas *et al.*^[136] relataram um caso de rinoconjutivite, decorrente da inalação ocupacional da plantago. Posteriormente, Collado-Chagoya *et al.*^[137] descreveram reação anafilática associada à inalação da ispaghula. Outro ponto relevante é que, se a ispaghula for ingerida sem a quantidade adequada de líquidos pode ocorrer obstrução intestinal^[124].

Salgueiro (*Salix alba* L.)

O salgueiro é composto por salicilatos, como a salicina; fenilpropanoides; flavonoides e taninos^[138]. No SUS, é indicado como analgésico e antipirético e está padronizado nas formas de comprimido, elixir e solução oral, contendo de 60-240 mg de salicina^[25].

A salicina é a substância majoritária, e a mesma é metabolizada pela flora intestinal a saligenina, que em seguida é absorvida e metabolizada a ácido salicílico no fígado^[139]. Portanto, a salicina é quimicamente relacionada ao ácido salicílico, o qual originou o ácido acetilsalicílico (aspirina®) por meio de uma reação de acetilação^[140]. Embora a salicina e o ácido salicílico sejam usados como analgésico e antipirético, desde o século XIX, possivelmente outras substâncias presentes no salgueiro também contribuam para os efeitos terapêuticos^[141].

Atualmente, não se sabe a toxicidade de todas as substâncias presentes no salgueiro, mas é consenso que a casca do salgueiro apresenta amplo mecanismo de ação e não causa eventos adversos graves, quando comparada com o ácido acetilsalicílico^[142,143]. No entanto, indivíduos alérgicos ao ácido acetilsalicílico devem evitar o uso de salgueiro^[141].

As reações adversas mais comuns são reações anafiláticas em indivíduos alérgicos a salicilatos^[141,144,145]. Os salicilatos também podem causar a Síndrome de Reye, portanto, não é

recomendado o uso de extrato de salgueiro por menores de 16 anos^[141], nem por lactantes, uma vez que os salicilatos são excretados no leite^[146].

Pacientes com gastrite, úlcera estomacal, asma, diabetes ou hemofilia devem evitar a utilização de extratos de salgueiro. Além disso, há aumento do risco de sangramentos quando administrados concomitantemente a anticoagulantes; diminui a ação de diuréticos e β -bloqueadores e potencializa os efeitos gástricos adversos causados pelos anti-inflamatórios não esteroidais^[141].

Dinakaran *et al.*^[147] relataram insuficiência hepática decorrente do uso associado de chá de casca de salgueiro com paracetamol. Durante a investigação, os autores constataram efeito tóxico sinérgico, pois a concentração sanguínea de paracetamol estava abaixo da dose tóxica, descartando a possibilidade da hepatotoxicidade ter sido ocasionada apenas pelo uso de paracetamol.

No que se refere à segurança de utilização do salgueiro, o extrato etanólico foi genotóxico a células de leucócitos humanos, mas, após o metabolismo hepático, não foi observada genotoxicidade. Assim, os autores sugerem a necessidade de estudos *in vivo* para avaliar a genotoxicidade^[148]. Adicionalmente, devido à escassez de estudos sobre teratogenicidade, sua utilização em gestantes não é recomendada^[146].

Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. &Schult.))

A unha-de-gato apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, anticancerígena e imunestimulantes^[149], relacionadas à presença de alcaloides, terpenos e flavonoides^[150]. Em especial, a atividade antioxidante é atribuída à elevada concentração de flavonoides que eliminam ou impedem a formação de radicais livres, por exemplo, por meio da inibição de enzimas relacionadas à inflamação^[151], e, portanto, a unha-de-gato é indicada no tratamento da artrite e da osteoartrite^[152]. No SUS, está padronizada nas formas de cápsula, comprimido e gel, contendo 0,9 mg de alcaloides^[25].

Os efeitos adversos resultantes da ingestão da unha-de-gato incluem náusea e diarreia. Além disso, um estudo *in vitro* demonstrou alteração no tamanho e no formato de eritrócitos tratados com extrato etanólico e aquoso, respectivamente^[153]. No entanto, a administração de extrato aquoso a ratos na dose de 10-80 mg/Kg durante 8 semanas ou 160 mg/Kg durante 4 semanas, não mostrou sinais de toxicidade aguda ou crônica, tampouco alterações no peso corporal ou alterações patológicas nos órgãos avaliados^[154].

De modo geral, há poucos ensaios clínicos que relatam efeitos adversos decorrentes do uso de unha-de-gato^[155]. Há relato de um único paciente, portador de lúpus eritematoso sistêmico, que desenvolveu insuficiência renal aguda associada ao uso de 4 cápsulas/dia de unha-de-gato. Como o paciente foi tratado com diversos outros fármacos, não foi possível traçar uma relação de causa-efeito, mas após o uso descontinuado das cápsulas unha-de-gato, a função renal retornou à normalidade^[156].

Em relação às interações medicamentosas, há possibilidade de inibição da enzima CYP3A4, o que pode resultar em aumento dos níveis séricos de fármacos metabolizados por essa enzima^[100,157,158]. Além disso, a administração oral durante 7 dias do extrato aquoso, na dose de 32 mg/mL, em ratos Wistar, diminuiu a captação e a biodistribuição de pertecnetato de sódio^[159].

Conclusão

As plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são constituídos por diversas substâncias bioativas, portanto, apresentam diversos mecanismos de ação e, quando administrados com fármacos, podem resultar em interações medicamentosas.

Portanto, é imprescindível basear o uso terapêutico dos mesmos em evidências científicas, e reconhecer a eficácia e a importância no tratamento de diversas enfermidades, mas também, ter conhecimento dos eventos adversos e das interações medicamentosas existentes.

Referências

1. Linhares JFP, Hortegal EV, Rodrigues MIA, Silva PSS. Etnobotânica das principais plantas medicinais comercializadas em feiras e mercados de São Luís, Estado do Maranhão, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde**. 2014; 5(3): 39-46. ISSN 2176-6223. [<https://doi.org/10.5123/S2176-62232014000300005>].
2. Tomazzoni MI, Negrelle RRB, Centa ML. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto Cont Enferm**. 2006; 15(1): 115-121. ISSN 1980-265X. [<https://doi.org/10.1590/S0104-07072006000100014>].
3. Silva NCS, Vitor AM, Bessa DHS, Barros RMS. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **UNICA Cad Acad**. 2017; 3(3): 5. ISSN 2594-9624. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/56/50>].
4. Khan RA. Natural products chemistry: the emerging trends and prospective goals. **Saudi Pharm J**. 2018; 26(5): 739-753. ISSN 1319-0164. [<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.015>].
5. Santos RL, Guimaraes GP, Nobre MSC, Portela AS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev Bras PI Med**. 2011; 13(4): 486-491. ISSN 1516-0572. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014>].
6. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. **Portaria Nº 3.916**, de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 1998. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html].
7. Vasconcelos DMM, Chaves GC, Azeredo TB, Silva RM. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. **Ciênc saúde colet**. 2017; 22(8): 2609-2614. ISSN 1678-4561. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.02432017>].
8. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 971**, de 3 de maio de 2006. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no sistema Único de Saúde – SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006^a. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html].
9. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto Nº 5.813**, de 22 de junho de 2006. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Presidência da República, 2006^b. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/decreto/d5813.html].
10. Ibiapina WV, Leitão BP, Batista MM, Pinto DS. Inserção da fitoterapia na atenção primária aos usuários do SUS. **Rev Ciênc Saúde Nova Esperança**. 2014; 12(1): 58-68. ISSN 2317-7160. [<https://doi.org/10.17695/revnevol12n1p60-70>].

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 190 p. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2018/01/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf].
12. Oshiro MC, Miguel MD, Dias JFG, Gomes EC, Miguel OG. A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária. **Rev Visa Debate**. INCQS/Fiocruz. 2016; 4(4): 116-122. ISSN 2317-269X. [<https://doi.org/10.22239/2317-269x.00790>].
13. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Rel Nac PI Med Interesse SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>].
14. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria Nº 886**, de 20 de abril de 2010. Farmácia viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0886_20_04_2010.html].
15. Batista LM, Valença AMG. A fitoterapia no âmbito da atenção básica no SUS: realidades e perspectivas. **Pesq Bras Odonto ped Clin Integr**. 2012; 12(2): 293-296. ISSN 1519-0501. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://revista.uepb.edu.br/index.php/pboci/article/viewFile/1604/848>].
16. Andrade SAL *et al*. Fitoterápicos da relação nacional de medicamentos essenciais no Brasil. **Rev Cubana PI Med**. 2017; 22(1): 1-8. ISSN 1028-4796. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/522/224>].
17. Costa NC *et al*. Fitoterápicos na atenção primária à saúde: desafios e perspectivas na atuação médica no SUS. **Rev Fitos**. 2019; 13(2): 117-121. ISSN 2446-4775. [<https://doi.org/10.17648/2446-4775.2019.770>].
18. Matsuchita HLP, Matsuchita ASPA. Contextualização da Fitoterapia na Saúde Pública. **Uniciências**. 2015; 19(1): 86-92. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://revista.pgskroton.com/index.php/uniciencias/article/view/3160/2915>].
19. Oliveira SGD, Moura FRR, Demarco FF, Nascente OS, Del Pino FAB, Lund RG. Aneth no medicinal survey on Phytotherapy with professionals and patients from basic care units in the Brazilian unified health system. **J Ethnopharmacol**. 2012; 140(2): 428-437. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.054>].
20. Machado DC, Czermainski SBC, Lopes EC. Percepções de coordenadores de unidades de saúde sobre a fitoterapia e outras práticas integrativas e complementares. **Saúde Debate**. 2012; 36(95): 615-623. ISSN 0103-1104. [<https://doi.org/10.1590/S0103-11042012000400013>].
21. Gadelha CS, Junior VMP, Bezerra KKS, Maracajá PB, Martins DSS. Utilização de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais em diferentes segmentos da sociedade. **Rev Verde Agroecol Desenv Sustent**. 2015; 10(3): 15. ISSN 1981-8203. [<https://doi.org/10.18378/rvads.v10i3.3564>].
22. Mattos G, Camargo A, Sousa CA, Zeni ALB. Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária em saúde: percepção dos profissionais. **Ciênc Saúde Colet**. 2018; 23(11): 3735-3744. ISSN 1678-4561. [<https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>].
23. Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Rev Saúde Púb**. 2014; 48(3): 541-553. ISSN 0034-8910. [<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600021>].
24. Salem MB *et al*. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. **Plant Foods Hum Nutr**. 2015; 70(4): 441-453. ISSN 1573-9104. [<https://doi.org/10.1007/s11130-015-0503-8>].

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020^b. 217p. Acesso em: 02 fev. 2021. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf].
26. Noldin VF *et al.* Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L.(alcachofra) cultivada no Brasil. **Quím Nova**. 2003; 26(3): 331-334. ISSN 1678-7064. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000300008>].
27. Elsebai MF, Mocan A, Atanasov AG. Cynaropicrin: A comprehensive research review and therapeutic potential as an anti-hepatitis C virus agent. **Front Pharmacol**. 2016; 7: 472. ISSN 1663-9812. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00472>].
28. Campos MG, Machado J, Costa ML, Lino S, Correia F, Maltez F. Case Report: severe hematological, muscle and liver toxicity caused by drugs and Artichoke infusion interaction in an elderly polymedicated patient. **Current Drug Safety**. 2018; 13(1): 44-50. ISSN 1574-8863. [<https://doi.org/10.2174/1574886312666170912163746>].
29. Nicoletti MA, Carvalho KC, Oliveira Jr MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Rev Saúde - UNG-Ser**. 2010; 4(1): 25-39. ISSN 1982-3282. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/371/625>].
30. Gotardo AT, Mattos MIS, Hueza IM, Górniak SL. The effect of *Cynara scolymus* (artichoke) on maternal reproductive outcomes and fetal development in rats. **Reg Toxicol Pharmacol**. 2019; 102: 74-78. ISSN 0273-2300. [<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.004>].
31. Queiroz TM, Gomes CF, Alves MASG. Alcachofra (*Cynara scolymus* L. Astereaceae): uma fonte promissora de atividades biológicas. **Rev Campo Saber**. 2015; 1(2). ISSN 2447-5017. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://periodicos.iesp.edu.br/index.php/campodosaber/article/view/19>].
32. Zan MA *et al.* In vivo genotoxicity evaluation of an artichoke (*Cynara scolymus* L.) aqueous extract. **J Food Sci**. 2013; 78(2): 367-371. ISSN 1750-3841. [<https://doi.org/10.1111/1750-3841.12034>].
33. Miralles JC, García-Sellés J, Bartolomé B, Negro JM. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*). **Annals Allergy Asthma Immunol**. 2003; 91(1): 92-95. ISSN 1534-4436. [[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62066-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62066-2)].
34. Englisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp, Zinserling V. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. **Arzneimittelforschung**. 2000; 50(03): 260-265. ISSN 1616-7066. [<https://doi.org/10.1055/s-0031-1300196>].
35. Azevedo CF, Quirino ZGM, Bruno RLA. Estudo farmacobotânico de partes aéreas vegetativas de aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). **Rev Bras PI Med**. 2015; (17): 26-35. ISSN 1516-0572. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/11_090].
36. Carvalho MCRD, Barca FNTV, Agnez-Lima LF, Medeiros SRB. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Environ Molec Mutagen**. 2003; 42(3): 185-191. ISSN 1098-2280. [<https://doi.org/10.1002/em.10183>].
37. Varella-Barca FNT, Agnez-Lima LF, Medeiros SRB. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius*, Raddi) stem bark. **Environ Molec Mutagen**. 2007; 48(8): 672-681. ISSN 1098-2280. [<https://doi.org/10.1002/em.20334>].

38. Lima LB *et al.* Acute and subacute toxicity of *Schinus terebinthifolius* bark extract. **J Ethnopharmacol.** 2009; 126(3): 468-473. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.013>].
39. Carlini EA, Duarte-almeida JM, Rodrigues E, Tabach R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruo nurundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Rev Bras Farmacogn.** 2010; 20(2): 140-146. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000200001>].
40. Amorim MMR, Santos, LC. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): ensaio clínico randomizado. **Rev Bras Ginecol Obst.** 2003; 25(2): 95-102. ISSN 1806-9339. [<https://doi.org/10.1590/S0100-72032003000200004>].
41. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Monografia da espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira da praia)**. Brasília: Ministério da Saúde/ANVISA, 2014. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/18/cp-28-2014-schinus-terebinthifolius.pdf>].
42. Cagni TF, Lubi N. *Aloe vera* no reparo tecidual. **Rev Eletr Biociên Biotec Saúde.** 2018; 20: 33-42. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://revistas.utp.br/index.php/GR1/article/download/2244/1867/>].
43. Rahman S, Carter P, Bhattarai N. *Aloe vera* for tissue engineering applications. **J Funct Biomater.** 2017; 8(1): 6. ISSN 2079-4983. [<https://doi.org/10.3390/jfb8010006>].
44. Surjushe A, Vasani R, Saple DG. *Aloe vera*: a short review. **Indian J Dermatol.** 2008; 53(4): 163-166. ISSN 1998-3611. [<https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>].
45. Freitas VS, Rodrigues RAF, Gaspi FOG. Pharmacological activities of *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Rev Bras PI Med.** 2014, 16(2): 299-307. ISSN 1516-0572. [<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722014000200020>].
46. Domínguez-Fernández RN *et al.* El gel de *Aloe vera*: estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. **Rev Mex Ing Quím.** 2012; 11(1): 23-43. ISSN 1665-2738. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://www.scielo.org.mx/pdf/rmiq/v11n1/v11n1a3.pdf>].
47. Nghonjuyi NW *et al.* Acute and sub-chronic toxicity studies of three plants used in Cameroonianethno veterinary medicine: *Aloe vera* (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae) leaves, *Caricapapaya* L. (Caricaceae) seeds or leaves, and *Mimosa pudica* L. (Fabaceae) leaves in Kabirchicks. **J Ethnopharmacol.** 2016; 178(3): 40-49. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.049>].
48. Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL. Oral *Aloe Vera*-induced hepatitis. **Annals Pharmacother.** 2007; 41(10): 1740-1743. ISSN 1542-6270. [<https://doi.org/10.1345/aph.1K132>].
49. Rabe C *et al.* Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: a case report. **World J Gastroenterol.** 2005; 11(2): 303-304. ISSN 2219-2840. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i2.303>].
50. Yang HN *et al.* *Aloe*-induced toxic hepatitis. **J Korean Med Sci.** 2010; 25(3): 492-495. ISSN 1598-6357. [<https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.3.492>].
51. Pigatto PD, Guzzi G. *Aloe* linked to thyroid dysfunction. **Arch Med Res.** 2005; 36(5): 608. ISSN 0188-4409. [<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.022>].
52. Lee A, Chui PT, Aun CST, G T, Lau ASC. Possible interaction between sevoflurane and *Aloe vera*. **Annals Pharmacother.** 2004; 38(10): 1651-1654. ISSN 1542-6270. [<https://doi.org/10.1345/aph.1E098>].

53. Hervás-García JV, Montané E, Serrado-Iglesias A, Ramo-Tello C. Toxic hepatitis after concomitant interferon beta and *Aloe vera* treatment in a patient with multiple sclerosis: a case report. **Neurología**. 2017; 32(8): 546-547. ISSN 0213-4853. [<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.002>].
54. Sturbelle RT, Pinho DS, Restani RG, Oliveira GR, Garcias GL, Martino-Roth MG. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da *Aloe vera* em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados. **Rev Bras Farmacogn**. 2010; 20(3): 409-415. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000300019>].
55. Dunnick JK, Nyska A. The toxicity and pathology of selected dietary herbal medicines. **Toxicol Pathol**. 2013; 41(2): 374-386. ISSN 1533-1601. [<https://doi.org/10.1177/0192623312466451>].
56. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 2ª ed. Editora Artmed. 502p. 2016. ISBN: 8582713592.
57. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais, PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Rev Bras Farmacogn**. 2008; 18(4): 618-626. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021>].
58. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Monografia da Espécie: *Rhamnus purshiana* (Cascara sagrada)**. Brasília: Ministério da Saúde/ANVISA, 2014. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Rhamnus.pdf>].
59. Lôbo, C. R. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*): uma revisão de literatura. **Rev Divulg Cient Sena Aires**. 2012; 1(2): 171-178. ISSN 2179-0981. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/viewFile/28/23>].
60. Ismail MYM. Herb-drug interactions and patient counseling. **Int J Pharm Sci**. 2009; 1(1): 151-161. ISSN 0975-1491. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol1Suppl1/262R.pdf>].
61. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. **Lancet Neurol**. 2003; 2(8): 473-481. ISSN 1474-4422. [[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00483-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00483-6)].
62. Awang DVC, Fugh-Berman A. Herbal interactions with cardiovascular drugs. **J Cardiovasc Nurs**. 2002; 16(4): 64-70. ISSN 1550-5049. [<https://doi.org/10.1097/00005082-200207000-00007>].
63. Kew ST, Chakravarthi S. *Rhamnus purshiana* / rheum. *Melanosis coli*: case report. **React Weekly**. 2013; 368(24): 2303-2003. ISSN 1179-2051. [<https://doi.org/10.1007/s40278-013-4917-5>].
64. Van Gorkom BAP, Timmer-Bosscha H, Jong S, van der Kolk DM, Kleibeuker JH, Vries EGE. Cytotoxicity of rhein, the active metabolite of sennoside laxatives, is reduced by multi drug resistance-associated protein 1. **British J Cancer**. 2002; 86(9): 1494-1500. ISSN 1532-1827. [<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600255>].
65. Giavina-Bianchi PF, Castro FFM, Machado MLS, Duarte AJS. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. **Annals Allergy Asthma Immunol**. 1997; 79(5): 449-454. ISSN 1534-4436. [[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63042-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63042-6)].
66. Gargía-Cortés M et al. Hepatotoxicidad secundaria a "productos naturales": análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. **Rev Esp Enferm Dig**. 2008; 100(11): 688-695. ISSN 1130-0108. [<https://doi.org/10.4321/S1130-01082008001100004>].
67. Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara sagrada-induced intra hepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. **American J Gastroenterol**. 2000; 95(12): 3634-3637. ISSN 0002-9270. [<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03386.x>].

68. Foote J, Cohen B. Medicinal herb use and the renal patient. **J Renal Nutr.** 1998; 8(1): 40-42. ISSN 1532-8503. [[https://doi.org/10.1016/S1051-2276\(98\)90036-X](https://doi.org/10.1016/S1051-2276(98)90036-X)].
69. Shinde P, Patil P, Bairagi V. Herbs in pregnancy and lactation: a review appraisal. **Inter J Pharmac Sci Res.** 2012; 3(9): 3001-3006. ISSN 0975-8232. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://ijpsr.com/bft-article/herbs-in-pregnancy-and-lactation-a-review-appraisal/>].
70. Santos-Oliveira R, Coulaud-Cunha S, Colaço W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart.ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Rev Bras Farmacogn.** 2009; 19(2b): 650-659. ISSN 1981-528X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000400025>].
71. Jesus WMM, Cunha TN. Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. exReissek) e de duas espécies adulterantes. **Rev Saúde Desenv.** 2012; 2(1): 20-46. ISSN 2316-2864. [<https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/67>].
72. Almeida C et al. Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ExReiss.): saber de erveiros e feirantes em Pelotas (RS). **Rev Bras PI Med.** 2015; 17(4): 722-729. ISSN 1983-084X. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_003].
73. Sales PM, Sousa PM, da Silveira CA, Silveira D. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil. **Boletín Latinoamericano Caribe PI Med Arom.** 2007; 7(4): 207-216. ISSN 0717-7917. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://www.redalyc.org/pdf/856/85670405.pdf>].
74. Tabach R, Duarte-Almeida JM, Carlini, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract Part II-Clinical Study (Phase I). **Phytoter Res.** 2017; 31(6): 921-926. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.5816>].
75. Montanari T, Carvalho JE, Dolder H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reisson spermatogenesis. **Contraception.** 1998; 57(5): 335-339. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00038-9)].
76. Montanari T, Bevilacqua E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. **Contraception.** 2002; 65(2): 171-175. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(01\)00301-8](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(01)00301-8)].
77. Cunha-Laura AL et al. Effects of *Maytenus ilicifolia* on reproduction and embryo-fetal development in Wistar rats. **Gen Molec Res.** 2014; 13(2): 3711-3720. ISSN 1676-5680. [<https://doi.org/10.4238/2014.May.9.16>].
78. Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil's Claw - A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. **J Ethnopharmacol.** 2012; 143(3): 755-771. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.013>].
79. Anauate MC, Torres LM, Mello SBV. Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* DC (devil's claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay. **Phytoter Res.** 2010; 24(9): 1365-1369. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.3124>].
80. Cordier W, Cromarty AD, Botha E, Steenkamp V. Effects of selected South African plant extracts on hemolysis and coagulation. **Human Experim Toxicol.** 2012; 31(3): 250-257. ISSN 1477-0903. [<https://doi.org/10.1177/0960327111398675>].
81. Joshi K, Parrish A, Grunz-Borgmann EA, Gerkovich M, Folk W. Toxicology studies of aqueous-alcohol extracts of *Harpagophytum procumbens* subsp. *procumbens* (Burch.) DC. Ex Meisn. (Pedaliaceae) in female and male rats. **BMC Compl Med Ther.** 2020; 20(1): 1-11. ISSN 2662-7671. [<https://doi.org/10.1186/s12906-019-2789-9>].

82. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Systemic hypertension induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): a case report. **J Clin Hypert.** 2015; 17(11): 908-910. ISSN 1751-7176. [<https://doi.org/10.1111/jch.12593>].
83. Romiti N, Tramaonti G, Corti A, Chieli E. Effects of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) on the multi drug transporter ABCB1/P-glycoprotein. **Phytomedicine.** 2009; 16(12): 1095-1100. ISSN 0944-7113. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.05.001>].
84. Modarai M, Suter A, Kortenkamp A, Heinrich M. The interaction potential of herbal medicinal products: a luminescence-based screening platform assessing effects on cytochrome P450 and its use with devil's claw (*Harpagophyti radix*) preparations. **J Pharm Pharmacol.** 2011; 63(3): 429-438. ISSN 2042-7158. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01235.x>].
85. Moore T, Kliever SA. Use of the nuclear receptor PXR to predict drug interactions. **Toxicology.** 2000; 153(3): 1-10. ISSN 0300-483X. [[https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00300-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00300-0)].
86. Brien S, Lewith GT, McGregor G. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. **J Alter Compl Med.** 2006; 12(10): 981-993. ISSN 1075-5535. [<https://doi.org/10.1089/acm.2006.12.981>].
87. Douros A et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. **Alim Pharmacol Therap.** 2013; 38(7): 825-834. ISSN 1365-2036. [<https://doi.org/10.1111/apt.12461>].
88. Mahomed IM, Ojewole JAO. Uterotonic effect of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract on rat isolated uterine horns. **J Smooth Muscle Res.** 2009; 45(5): 231-239. ISSN 1884-8796. [<https://doi.org/10.1540/jsmr.45.231>].
89. Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GBL. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Rev Bras PI Med.** 2012; 14(2): 400-409. ISSN 1516-0572. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000200022>].
90. Chaves DAS, Costa SS, de Almeida AP, Frattani F, Assafim M, Zingali RB. Metabólitos secundários de origem vegetal: uma fonte potencial de fármacos antitrombóticos. **Quím Nova.** 2010; 33(1): 172-180. ISSN 0100-4042. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000100030>].
91. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. **Biomed Pharmacother.** 2016; 83: 14-21. ISSN 0753-3322. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.012>].
92. Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa LN, Di Stasi LC, Fernandes Junior A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 2006; 101(4): 387-390. ISSN 0074-0276. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762006000400007>].
93. Silveira SRC, Leite MN, Reporedo MM, de Almeida RN. Evaluation of long-term exposure to *Mikania glomerata* (Sprengel) extract on male Wistar rats' reproductive organs, sperm production and testosterone level. **Contraception.** 2003; 67(4): 327-331. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(02\)00523-1](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(02)00523-1)].
94. Silveira SRC, Leite MN, de Almeida RN. Toxicological screening of *Mikania glomerata* Spreng. Asteraceae, extract in male Wistar rats reproductive system, sperm production and testosterone level after chronic treatment. **Braz J Pharmacogn.** 2010; 20(5): 718-723. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000007>].

95. Santana LCLR, Brito MRM, Sousa GF, Freitas RM. Estudo das propriedades físico-químicas e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico das folhas de *Mikania glomerata* Sprengel. **Rev Bras Pl Med.** 2014; 16(3): 670-678. ISSN 1516-0572. [https://doi.org/10.1590/1983-084x/12_130].
96. Fulanetti FB, Camargo GGR, Ferro MC, Randazzo-Moura P. Toxic effects of the administration of *Mikania glomerata* Sprengel during the gestational period of hypertensive rats. **Open Veter J.** 2016; 6(1): 23-29. ISSN 2226-4485. [<http://dx.doi.org/10.4314/ovj.v6i1.4>].
97. Mckay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). **Phytother Res.** 2006; 20: 619-633. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.1936>].
98. Unger M, Frank A. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. **Rapid Commun Mass Spectrom.** 2004; 18(19): 2273-2281. ISSN 1097-0231. [<https://doi.org/10.1002/rcm.1621>].
99. Mazzari A, Prieto JM. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. **Frontiers Pharmacol.** 2014; 5: 162-174. ISSN 1663-9812. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00162>].
100. Zhou Shu-Feng. Drugs Behave as Substrates, Inhibitors and Inducers of Human Cytochrome P450 3A4. **Current Drug Metabolism.** 2008; 9(4): 310-322. ISSN 1389-2002. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473749/>].
101. Rosato A et al. Elucidation of the synergistic action of *Mentha piperita* essential oil with common antimicrobials. **Plos One.** 2018; 13(8). ISSN 1932-6203. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200902>].
102. Sharafi SM, Rasooli, I, Owlia P, Taghizadeh M, Astaneh SDA. Protective effects of bioactive phytochemicals from *Mentha piperita* with multiple health potentials. **Pharmacogn Mag.** 2010; 6(23): 147-153. ISSN 0976-4062. [<https://www.phcog.com/article.asp?issn=0973-1296;year=2010;volume=6;issue=23;spage=147;epage=153;aulast=Sharafi>].
103. Akdogan M, Ozguner M, Kocak A, Oncu M, Cicek E. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. **Urology.** 2004; 64(2): 394-398. ISSN 0090-4295. [<https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.046>].
104. Akdogan M, Gultekin F, Yontem M. Effect of *Mentha piperita* (Labiatae) and *Mentha spicata* (Labiatae) on iron absorption in rats. **Toxicol Ind Health.** 2004b; 20(6-10): 119-122. ISSN 07482337. [<https://doi.org/10.1191/0748233704th206oa>].
105. Golalipour MJ, Ghafari S, Maleki A, Kiani M, Asadi E, Farsi M. Study of embryotoxicity of *Mentha piperita* L. during organogenesis in Balb/c mice. **Inter J Morphol.** 2011; 29(3): 862-867. ISSN 0717-9502. [<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022011000300033>].
106. Keifer D et al. Peppermint (*Mentha X piperita*): an evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. **J Herbal Pharmacother.** 2008; 7(2): 91-143. ISSN1522-9106. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18285310/>].
107. Calapai G, Minciullo PL, Miroddi M, Chinou I, Gangemi S, Schmidt RJ. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products—Part 3: *Mentha x piperita*—*Solanum dulcamara*. **Contact Dermatitis.** 2016; 74(3): 131-144. ISSN 1600-0536. [<https://doi.org/10.1111/cod.12483>].
108. Sowa I et al. Biofortification of soy (*Glycine max* (L.) Merr.) with strontium ions. **J Agric Food Chem.** 2014; 62(23): 5248-5252. ISSN 1520-5118. [<https://doi.org/10.1021/jf501257r>].

109. Carvalho HVM. As evidências dos benefícios do consumo das isoflavonas da soja na saúde da mulher: revisão de literatura. **J Health Sci.** 2014; 16(4): 353-359. ISSN 2447-8938. [<https://doi.org/10.17921/2447-8938.2014v16n4p%25p>].
110. Consoni RC, Bongioiolo AM. Effects of isoflavone of soy in the period of climacteric. **Geriat Gerontol.** 2008; 3 (2): 115-121. ISSN 1981-2256. [<https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v2n3a05.pdf>].
111. Khan SA *et al.* Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: a randomized phase II trial. **Cancer Prev Res.** 2012; 5: 309–319. ISSN 1940-6215. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3333836/>].
112. Palomares MR, Hopper L, Goldstein L, Lehman CD, Storer BE, Gralow JR. Effect of soy isoflavones on breast proliferation in postmenopausal breast cancer survivors. **Breast Cancer Res Treat.** 2004; 88: 4002. ISSN 0167-6806. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2443803/>].
113. Sartippour MR *et al.* A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. **Nutr Cancer.** 2004; 49: 59-65. ISSN 1532-7914. [https://doi.org/10.1207/s15327914nc4901_8].
114. Quaas AM *et al.* The Effect of isoflavone soy protein supplementations on endometrial thickness, hyperplasia and endometrial cancer risk in postmenopausal women: a randomized controlled trial. **Menopause.** 2013; 20(8): 840–844. ISSN 1530-0374. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3934100/>].
115. Russo GI *et al.* Association between dietary phytoestrogens intakes and prostate cancer risk in Sicily. **The Aging Male.** 2017; 21(1): 48-54. ISSN 1473-0790. [<https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1365834>].
116. Uifalean A, Schneider S, Ionescu C, Lalk M, Iuga CA. Soy Isoflavones and Breast Cancer Cell Lines: molecular mechanisms and future perspectives. **Molecules.** 2016; 21(13): 1-17. ISSN 1420-3049. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273223/>].
117. Carmichael SL *et al.* Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens. **American J Epidemiol.** 2013; 178(3): 434-440. ISSN 1476-6256. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727340/>].
118. Michikawa T *et al.* Isoflavone Intake in Early Pregnancy and Hypospadias in the Japan Environment and Children's Study. **Urology.** 2019; 124: 229-236. ISSN 0090-4295. [<https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.11.008>].
119. Padilla-Banks E, Jefferson WN, Myers PH, Goulding DR, Williams CJ. Neonatal phytoestrogen exposure causes hypospadias in female mice. **Molec Reprod Develop.** 2012; 79(1): 3. ISSN 1098-2795. [<https://doi.org/10.1002/mrd.21395>].
120. Ronis MJJ. Effects of Soy Containing Diet and Isoflavones on Cytochrome P450 Enzyme Expression and Activity. **Drug Metab Rev.** 2016; 48(3): 331–341. ISSN 1097-9883. [<https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1206562>].
121. Tsourounis C. Clinical effects of phytoestrogens. **Clin Obstetr Gynecol.** 2001; 44(4): 836-842. ISSN 1532-5520. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11600864/>].
122. Sathyapalan T *et al.* The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. **J Clin Endocrinol Metab.** 2011; 96(5): 1442–1449. ISSN 1945-7197. [<https://doi.org/10.1210/jc.2010-2255>].
123. Adom MB *et al.* Chemical constituents and medical benefits of *Plantago major*. **Biomed Pharmacother.** 2017; 96: 348-360. ISSN 0753-3322. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.152>].

124. Hefny AF, Ayad AZ, Matev N, Bashir MO. Intestinal obstruction caused by a laxative drug (Psyllium): A case report and review of the literature. **Inter J Surgery Case Rep.** 2018; 52: 59-62. ISSN 2210-2612. [<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.10.001>].
125. Gonçalves S, Romano A. Ispaghula (*Plantago ovata* Forssk.). In: Nabavi SM, Silva AS, editors. **Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements**. 1ª ed. Academic Press. 2019. p. 301-306.
126. Liel Y, Harmam-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. **J Clin Endocrinol Metab.** 1996; 81(2): 857-859. ISSN 1945-7197. [<https://doi.org/10.1210/jcem.81.2.8636317>].
127. Marlière LDP, Ribeiro AQ, Brandão MGL, Klein CH, Acurcio FA. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. **Rev Bras Farm.** 2008; 18: 754-760. ISSN 1981-528X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000500021>].
128. Fernandez N *et al.* Drug interactions with the dietary fiber *Plantago ovata* husk. **Expert Opinion Drug Metabol Toxicol.** 2012; 8(11): 1377-1386. ISSN 1744-7607. [<https://doi.org/10.1517/17425255.2012.716038>].
129. García JJ *et al.* Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinyloestradiol. **Contraception.** 2000; 62(5): 253-257. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(00\)00175-X](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(00)00175-X)].
130. Díez MJ, García JJ, Prieto C, Fernández N, Sahagún A, Sierra M. The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. **J Neurol Sci.** 2008; 271(1-2): 15-20. ISSN 0022-510X. [<https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.03.007>].
131. Díez R, García JJ, Díez MJ, Sierra M, Sahagún A, Fernández N. Influence of *Plantago ovata* husk (dietary fiber) on the bioavailability and other pharmacokinetic parameters of metformin in diabetic rabbits. **BMC Compl Med Ther.** 2017; 298: 1-9. ISSN 2662-7671. [<https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1809-x>].
132. Ziai SA *et al.* *Psyllium* decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. **J Ethnopharmacol.** 2005; 102(2): 202-207. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.06.042>].
133. Jones PH *et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses. **Am J Cardiol.** 2003; 92: 152-160. ISSN 0002-9149. [[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00530-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00530-7)].
134. Cavaliere H, Floriano I, Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (*psyllium mucilloid*). **Int J Obes.** 2001; 25(7): 1095-1099. ISSN 1476-5497. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443512/>].
135. Hinojosa M, Dávila I, Zapata C, Subiza J, Cuesta J, Quirce S. Asma ocupacional y anafilaxia por semillas de *Plantago ovata*. **Rev Esp Alergol Inmunol Clin.** 2000; 15: 96-99. ISSN 1575-734X. [<http://revista.seaic.org/abril00/96-99.pdf>].
136. Viñas M *et al.* Occupational allergy to Spagulax® (*Plantago ovata* seed). **European Annals Allergy Clin Immunol.** 2017; 49(6): 281-283. ISSN 1764-1489. [<https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.21>].
137. Collado-Chagoya R *et al.* *Plantago psyllium*-secondary anaphylaxis. Case report. **Rev Alerg Mexico.** 2018; 65(1): 103-107. ISSN 2448-9190. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723946/>].

138. Oketch-Rabah HA, Marles RJ, Jordan SA, Dog TL. United States Pharmacopeia Safety Review of willow bark. **PI Med.** 2019; 85(16): 1192-1202. ISSN 0032-0943. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604354/>].
139. Meier B, Sticher O, Julkunen-Tiitto R. Pharmaceutical aspects of the use of willows in herbal remedies. **PI Med.** 1988; 54(6): 559-560. ISSN: 0032-0943. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17265340/>].
140. Menegatti R, Fraga CAM, Barreiro EJ. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola.** 2001; 3: 1-7. ISSN 2175-2699. [<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>].
141. Shara M, Stohs SJ. Efficacy and safety of white willow bark (*Salix alba*) extracts. **Phytother Res.** 2015; 29(8): 1112-1116. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.5377>].
142. German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Unit of Food Toxicology, Germany, Matyjaszczyk E, Schumann R. **Risk assessment of white willow (*Salix alba*) in food.** Acesso em: 12 dez. 2020. [<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.e16081>].
143. Vlachojannis C, Magora F, Chrubasik-Hausmann S. Pro and contra duration restriction of treatment with willow bark extract. **Phytother Res.** 2014; 28(1): 148-149. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.5008>].
144. Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conradt C. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. **American J Med.** 2000; 109(1): 9-14. ISSN 0002-9343. [[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00442-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00442-3)].
145. Boulatta JI, McDonnell PJ, Oliva CD. Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark. **Annals Pharmacother.** 2003; 37(6): 832-835. ISSN 1542-6270. [<https://doi.org/10.1345/aph.1D027>].
146. European Medicines Agency (EMA). **Assessment report on salicis cortex (willow bark) and herbal preparations thereof with well-established use and traditional use.** Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/superseded-assessment-report-salix-various-species-including-s-purpurea-l-s-daphnoides-vill-s_en.pdf]. Acesso em: 14 dez. 2020.
147. Dinakaran D *et al.* Co-ingestion of willow bark tea and acetaminophen associated with fatal infantile fulminant liver failure. **Pediatr Inter.** 2017; 59(6): 743-745. ISSN 1442-200X. [<https://doi.org/10.1111/ped.13262>].
148. Maistro EL, Terrazzas PN, Perazzo FF, Gaivão IOM, Sawaya ACHF, Rosa PCP. *Salix alba* (white willow) medicinal plant presents genotoxic effects in human cultured leukocytes. **J Toxicol Environ Health, Part A.** 2020; 82(23-24): 1223-1234. ISSN 1578-2394. [<https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1711476>].
149. Weiss J. Herb-Drug Interaction Potential of Anti-Borreliae Effective Extracts from *Uncaria tomentosa* (Samento) and *Otoba parvifolia* (Banderol) Assessed *In Vitro*. **Molecules.** 2019; 24(1): 137. ISSN 1420-3049. [<https://doi.org/10.3390/molecules24010137>].
150. Hoyos M *et al.* Proanthocyanidin characterization and bioactivity of extracts from different parts of *Uncaria tomentosa* L. (cat's claw). **Antioxidants.** 2017; 6(1): 12. ISSN 2076-3291. [<https://doi.org/10.3390/antiox6010012>].
151. Williams JE. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on Unha de Gato and Sangre de Grado. **Alter Med Rev.** 2001; 6(6): 567-580. ISSN 1095-0656. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11804547/>].
152. Felten RD, Magnus K, Santos L, de Souza AH. Interações medicamentosas associadas a fitoterápicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. **Inova Saúde.** 2015; 4(1): 47-64. ISSN 2317-2460. [<http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/1909>].

153. Bors M, Sicinska P, Michalowicks J, Wieteska P, Gulewicz K, Bukowska B. Evaluation of the effect of *Uncaria tomentosa* extracts on the size and shape of human erythrocytes (*in vitro*). **Environ Toxicol Pharmacol**. 2012; 33(2): 127-134. ISSN 1382-6689. [<https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.11.003>].
154. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100™, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. **J Ethnopharmacol**. 2000; 69(2): 115-126. ISSN: 0378-8741. [[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00070-7)].
155. Valerio Jr LG, Gonzales GF. Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. **Toxicol Rev**. 2005; 24(1): 11-35. ISSN 1176-2551. [<https://link.springer.com/article/10.2165%2F00139709-200524010-00002>].
156. Hilepo JN, Bellucci AG, Mossey RT. Acute renal failure caused by 'cat's claw' herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. **Nephron**. 1997; 77(3): 361-365. ISSN 2235-3186. [<https://doi.org/10.1159/000190304>].
157. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. **Phytomedicine**. 2000; 7(4): 273-282. ISSN 0944-7113. [[https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80044-6](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80044-6)].
158. Müller AC, Kanfer I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. **Biopharmac Drug Dispos**. 2011; 32(8): 458-470. ISSN 1099-081X. [<https://doi.org/10.1002/bdd.775>].
159. Moreno SRF *et al.* Effect of oral ingestion of an extract of the herb *Uncaria tomentosa* on the biodistribution of sodium pertechnetate in rats. **Braz J Med Biol Res**. 2007; 40(1): 77-80. ISSN 1414-431X. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2007000100010>].

Histórico do artigo | Submissão: 13/01/2021 | Aceite: 12/03/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Rubio KTS, Nascimento MAP, Martucci MEP. Interações medicamentosas entre fitoterápicos padronizados pelo Sistema Único de Saúde e medicamentos convencionais. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 248-269. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1138>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



***Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae): seu uso terapêutico e seu potencial na Pandemia de COVID-19**

***Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae): its therapeutic use and potential in the COVID-19 pandemic**

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1292>

Souza, Juliana Oliveira de^{1*}; Oliveira, Emily Flores¹; Santos, Maria Eduarda Spier dos¹; Kirsten, Camila Nedel¹.

¹Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Campus São Leopoldo, Avenida Unisinos, 950, Bairro Cristo Rei, CEP 93022-750, São Leopoldo, RS, Brasil.

*Correspondência: osouza.juliana@gmail.com.

Resumo

A *Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae), conhecida como Guaco, é amplamente utilizada na terapia de doenças respiratórias, apresentando ação expectorante, antitussígena e broncodilatadora. Esta espécie consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, pode ser utilizada na atenção primária à saúde no Sistema Único de Saúde (SUS). No final de 2019, em Wuhan, na China, surgiu o surto de um novo tipo de Coronavírus, o SARS-Cov-2 (COVID-19), com uma disseminação acelerada, logo se tornou uma pandemia. Não existe ainda uma terapia específica para tratar a doença. O que se pode afirmar é que grande parte dos infectados pelo vírus apresentam como sintoma uma doença respiratória leve a moderada. Por isso, este estudo constituiu uma revisão da literatura e teve como objetivo avaliar as propriedades terapêuticas do Guaco e seu respectivo uso na pandemia de COVID-19. No total, foram encontrados duzentos e sessenta e seis artigos, nas seis bases de dados utilizadas, dos quais nove foram selecionados para fins de revisão devido ao seu conteúdo que se enquadrou com o tema e objetivo desse trabalho. Verificou-se que a *Mikania glomerata*, sendo uma planta medicinal popular no tratamento da tosse e problemas respiratórios, pode ser utilizada como adjuvante no tratamento da COVID-19.

Palavras-chave: *Mikania glomerata*. Guaco. Covid-19. Coronavírus. Tratamento.

Abstract

Mikania glomerata Spreng. (Asteraceae), known as Guaco, is widely used in the therapy of respiratory diseases, with an expectorant, antitussive, and bronchodilator action. This species is listed in the National List of Essential Medicines and hence, it can be used in primary health care in the SUS (Universal Health Care). In late 2019 in Wuhan, China, we had the outbreak of a new type of Coronavirus, SARS-Cov-2 (COVID-19), with an accelerated spread, which soon became a worldwide pandemic. There is still no specific therapy to treat the disease. Most of those people infected by the virus present a mild to moderate respiratory disease as a symptom. Therefore, this study constituted a literature review and aimed to evaluate the

therapeutic properties of Guaco and its respective use in the COVID-19 pandemic. In total, two hundred and sixty-six articles were found, in the six databases used, in which nine were selected for review purposes due to their content fitness with the theme and goal of this work. It was found that *Mikania glomerata*, a popular medicinal plant used in the treatment of cough and respiratory problems, can be used as an adjunct in the treatment of COVID-19.

Keywords: *Mikania glomerata*. Guaco. Covid-19. Coronavirus. Treatment.

Introdução

Os fitoterápicos tiveram seu uso reconhecido pela Organização Mundial de Saúde no ano de 1978. No Brasil, entre os anos de 1981 e 1982, o Ministério da Saúde definiu como prioridade de investigação clínica o estudo das plantas medicinais, dando ênfase, através do lançamento do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos, ao embasamento científico para assim, desenvolver uma terapêutica segura à base de plantas medicinais^[1]. De acordo com a RDC nº 26 de 2014, fitoterápico é um produto que foi obtido a partir de matéria-prima vegetal e tem como objetivo ação paliativa, na cura ou prevenção de doenças^[2].

Em relação aos fitoterápicos de maior uso na prática podemos citar o Guaco, como é conhecido popularmente, ou *Mikania glomerata* Spreng., espécie vegetal da família Asteraceae Bercht. & J. Presl. É uma espécie natural brasileira, cultivada em todo país^[3].

A *Mikania glomerata* Spreng. possui registros de ser utilizada de forma medicinal pela população, para o tratamento de problemas respiratórios como asma, bronquite, gripe, resfriado e tosse. Essas utilizações se devem ao seu efeito anti-inflamatório, antibacteriano, broncodilatador e expectorante^[4].

No que diz respeito à pandemia de COVID-19 (SARS-Cov-2), ainda não temos uma terapia específica para tratar a doença. Afirma-se que, grande parte dos infectados pelo vírus apresentam como sintoma uma doença respiratória leve a moderada. Existem, atualmente, protocolos farmacológicos que visam amenizar os sintomas da doença e, em algumas regiões, tem-se o uso de fitoterápicos como adjuvantes no tratamento da COVID-19. Entre esses fitoterápicos destaca-se o Guaco, que geralmente é utilizado em forma de xarope e vem apresentando bons resultados no alívio dos sintomas respiratórios^[5].

Tendo em vista as informações apresentadas, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre as propriedades terapêuticas do Guaco e seu respectivo uso na pandemia de COVID-19.

Desenvolvimento

Características da planta

A *Mikania Glomerata* Spreng., conhecida popularmente como Guaco, é uma planta nativa do Brasil, encontrada principalmente em regiões da Mata Atlântica. Segundo o Ministério da Saúde^[6], sua distribuição geográfica na América do Sul encontra-se, principalmente nas Regiões Sul e Sudeste do Brasil. É uma espécie pertencente à família Asteraceae, com o habitat nas margens dos rios e a parte da planta utilizada são as folhas^[6].

Componentes Químicos

Segundo Saad *et al.*^[4], os componentes químicos presentes no Guaco são: cumarinas (1,2-benzopirona), taninos, óleo essencial com destaque para diterpenos tipo caurano (ácido caurenóico) e sesquiterpenos, glicosídeos (guacosídeo), friedelina, β -sitosterol, estigmasterol, ácido benzóico (precursor do ácido salicílico) princípio amargo (guacina), saponinas, taninos hidrolisáveis 14 e resinas.

É importante destacar que a cumarina (1,2-benzopirona) é o marcador químico da espécie, o que significa que é o composto majoritário responsável pela maior ou principal atividade farmacológica da planta e é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal^[4].

Propriedades farmacológicas

A espécie *Mikania Glomerata* Spreng. é conhecida popularmente por ser amplamente utilizada na terapia de doenças respiratórias, apresentando ação expectorante, antitussígena e broncodilatadora, na forma de um fitomedicamento. Além disso, apresentam ações terapêuticas, como anti-inflamatória, antiespasmódica, antiviral e antimicrobiana^[7]. Em relação às atividades farmacológicas citadas, destaca-se a cumarina como principal substância ativa no guaco, responsável pela atividade broncodilatadora, atuando como relaxante da musculatura lisa. Juntamente com o ácido cumarínico é também responsável pelo efeito anti-inflamatório^[6].

A planta também possui um metabólito secundário conhecido como ácido caurenóico que, assim como a cumarina, possui um efeito anti-inflamatório e expectorante. Existem alguns autores que citaram esse diterpeno como possuidor de atividade antimicrobiana no combate a *Staphylococcus aureus*, e antifúngica sendo capaz de inibir a proliferação de *Candida albicans*^[6].

Posologia

A indicação é realizar uma infusão de Guaco, com 3 g de folhas em 150 mL de água. Recomenda-se tomar uma xícara 3 vezes ao dia^[6]. A partir disso, um estudo realizado *in vitro*, com células de *Allium cepa*, utilizando extrato aquoso de *Mikania glomerata* Spreng., feito por Nora *et al.*^[8], demonstrou que o extrato aquoso de Guaco tem ação antiproliferativa, nas concentrações de 4 g/L e 16 g/L. Outro estudo feito por Costa^[9], realizado *in vitro*, utilizando células de hepatomas de ratos (*Rattus norvegicus*), teve como resultado que o Guaco pode causar genotoxicidade e que o dano é maior conforme o aumento da concentração. Fierro *et al.*^[10], também realizou um estudo avaliando a genotoxicidade e teve como resultado que a *Mikania glomerata* Spreng. não causa dano ao DNA.

Reações adversas e toxicidade

Tratando-se das reações adversas relacionadas ao uso da *Mikania glomerata* Spreng., sabe-se que, o seu uso, em doses superiores às recomendadas, pode induzir diarreia e vômitos. Além disso, o uso prolongado dessa espécie, por pacientes com problemas hepáticos, pode resultar em quadros de toxicidade. Por sua vez, o fato de ser rica em cumarinas, pode interferir na coagulação sanguínea, já que, esse componente, pode, após modificações, resultar em uma estrutura chamada varfarina, conhecida por sua ação anticoagulante, que inibem o ciclo da vitamina K através de duas enzimas (epóxido-redutase e quinona-redutase). Sendo assim, seu uso não é indicado para crianças com menos de 1 ano de idade, bem como mulheres no período gestacional, pacientes com problemas de coagulação sanguínea, ou aqueles que se

submeterão a quaisquer procedimentos cirúrgicos. Nesse último caso, inclusive, indica-se a suspensão do fitoterápico uma semana antes do procedimento, no mínimo. Estudos *in vitro* mostraram que os extratos secos da *Mikania glomerata* Spreng. têm a capacidade de interagir sinergicamente, através de um mecanismo de ação ainda desconhecido, com antibióticos, tais como: o cloranfenicol, vancomicina, tetraciclina e penicilina. Outro efeito adverso, de grande relevância, é a sua capacidade de exacerbar o efeito da pancitopenia, provocadas pelo uso, concomitante, de medicamentos indicados aos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), tais como: saquinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir, nevirapina, indinavir, tenofovir, estavudina, lamivudina, zidovudina e didanosina^[6].

Uso da *Mikania glomerata* Spreng. no Sistema Único de Saúde

A *Mikania glomerata* Spreng. consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), como parte da lista do componente básico da assistência farmacêutica, e, por conta disso, o guaco pode ser utilizado na atenção primária à saúde na esfera pública. A RENAME permite que o Guaco seja utilizado na forma de tintura, xarope e solução oral, sendo que, para todas as apresentações há a recomendação de 0,5 mg a 5 mg de cumarina como dose diária^[11].

COVID-19

No final de 2019, em Wuhan, na China, surgiu o surto de um novo tipo de Coronavírus, o SARS-Cov-2 (COVID-19), com uma disseminação acelerada, logo se tornou uma pandemia, causando mais de um milhão de mortes. A doença, no início, parecia afetar principalmente o sistema respiratório e, a maioria das pessoas infectadas tinha sintomas leves a moderados e com uma recuperação sem tratamentos especiais^[5].

A pandemia de COVID-19 vem desencadeando uma série de variados sintomas em todos aqueles que são acometidos pelo vírus. A doença apresenta-se, mais comumente, com sintomas como febre, fadiga e tosse, mas, também, podendo evoluir para vômitos, dores de cabeça, dores abdominais e diarreia. Há também sintomas mais específicos, como perda de olfato e paladar, dores no rosto e obstrução nasal^[12].

Dois anos depois do aparecimento do vírus, estudos demonstraram que a COVID-19 é uma doença variante de sintomas leves à ameaça de morte. Ultrapassando o sistema respiratório, apresentou-se, segundo Hatmi^[12], como “uma inflamação sistêmica com envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo vasos sanguíneos, pulmão, coração, sistema nervoso central e outros”.

Em crianças, os sintomas variam entre tosse, febre e sintomas gastrointestinais. Estudos relatam que as crianças são responsáveis por 1-5% dos casos sintomáticos, até o momento do estudo, as crianças obtiveram o melhor prognóstico quando comparadas aos adultos e também desenvolveram sintomas mais leves^[12].

Material e Método

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa através de coleta e análise nas bases de dados: Periódicos EBSCO, Periódicos BVS, Periódicos CAPES, Google Acadêmico e PubMed. Foram utilizadas as palavras chaves: “*Mikania glomerata*”, “Covid and respiratory system” e “*Mikania glomerata* Spreng and Covid”. Os artigos foram filtrados em trabalhos dos últimos dez anos (2011 - 2021) e não foram utilizados filtros de idioma. O levantamento bibliográfico foi realizado de 3 de maio a 20 de junho de 2021. A seleção

dos artigos foi feita a partir da leitura do título e do resumo e foram selecionados aqueles que se adequavam aos objetivos da revisão.

Resultados e Discussão

A pesquisa nos Periódicos EBSCO resultou em 17 artigos encontrados, utilizando a palavra-chave: "*Mikania glomerata*". Após a leitura dos resumos dos artigos foram excluídos 15 por incompatibilidade com o objetivo da pesquisa deste trabalho.

No Periódico BVS foram utilizadas as palavras-chaves: "Covid and respiratory system", encontrando um total de 185 artigos. Esta pesquisa tinha o objetivo de achar os principais sintomas e causas da COVID-19. Por isso, após a leitura dos resumos, foi utilizado um artigo para esta revisão literária. Excluindo 184 que não se enquadraram com a finalidade deste trabalho.

Foi encontrado um artigo, utilizando as palavras chaves: "*Mikania glomerata* spreng. and Covid", no portal de periódicos CAPES, o qual foi utilizado nesta pesquisa.

Utilizando a palavra-chave: "*Mikania glomerata*", na base de dados PubMed, foram encontrados 40 artigos. Destes, três foram selecionados, após a leitura dos resumos, e trinta e sete foram descartados devido à incompatibilidade com o objetivo desta revisão.

Na pesquisa no Google acadêmico foram utilizadas as palavras-chave: "*Mikania glomerata*" and Covid, que resultou em 63 artigos. Destes, dois foram selecionados, após a leitura do artigo e o restante foi descartado por não se adequarem ao objetivo da revisão. No total foram encontrados duzentos e sessenta e seis artigos, nas cinco bases de dados utilizadas, dos quais nove foram selecionados para fins de revisão devido ao seu conteúdo que se enquadrou com o tema e objetivo deste trabalho.

A *Mikania glomerata* Spreng. é utilizada popularmente pelas suas propriedades expectorante, antitussígena, broncodilatadora e anti-inflamatória^[7]. As propriedades farmacológicas do Guaco já estão comprovadas cientificamente e descritas na literatura, como no trabalho de Brigida *et al.*^[7] que descreveram as seguintes atividades farmacológicas: antitussígena, expectorante, broncodilatadora, anti-inflamatória. Estudo realizado por Della Pasqua *et al.*^[13], também comprovaram a atividade anti-inflamatória da *Mikania glomerata* Spreng., assim como indicou que a cumarina é a responsável por essa ação. Estudo feito por Almeida *et al.*^[14], consideraram o Guaco como uma planta que possui atividades farmacológicas promissoras, por sua ação expectorante, anti-inflamatória e broncodilatadora. As informações coletadas durante a pesquisa bibliográfica comprovam as atividades farmacológicas da *Mikania glomerata* Spreng. e o seu potencial para o tratamento de doenças e sintomas respiratórios.

De acordo com estudos, a *Mikania glomerata* Spreng., sendo uma planta medicinal popular no tratamento da tosse e problemas respiratórios^[15], pode ser utilizada como adjuvante no tratamento da COVID-19^[16]. Outro estudo, realizado no ano de 2020, identificou 39 medicamentos fitoterápicos capazes de serem considerados recursos contra a COVID-19, sendo que, 12 desses, demonstraram-se promissores, inclusive a *Mikania glomerata* Spreng.^[6]. Outro estudo, publicado em 2020, corrobora com essa indicação do Guaco para combater os sintomas da COVID-19, sendo que foram selecionadas 7 plantas com potencial de uso na pandemia e entre elas estava a *Mikania glomerata* Spreng.^[17]

Conclusão

Através de uma ampla revisão da literatura realizada neste estudo, conclui-se que a *Mikania glomerata* Spreng. (Guaco), apresenta um grande potencial para ser utilizada como adjuvante no tratamento da COVID-19, por conta de todos os efeitos benéficos que auxiliam na melhora dos sintomas respiratórios que a doença desenvolve. Além da ação expectorante, antitussígena e broncodilatadora, o Guaco também apresenta ação anti-inflamatória, antiespasmódica, antiviral e antimicrobiana.

Apesar dessa gama de ações vantajosas que o Guaco apresenta, também existem alguns pontos negativos em relação ao mesmo, que devem ser levados em consideração e foram mencionados ao longo desse estudo, como por exemplo, quadros de toxicidade provocados pelo uso prolongado da espécie em pacientes com problemas hepáticos, bem como crises de vômito e diarreia causados pelo uso excessivo da planta. Além disso, são poucos os estudos disponíveis na literatura que demonstram seu potencial para tratar a COVID-19, motivo este que estimulou a pesquisa sobre essa planta, que pode servir como uma excelente terapia medicamentosa para a população, na forma de um medicamento fitoterápico.

O estudo em questão deixa como sugestão, que sejam realizadas mais pesquisas relacionadas ao uso do Guaco na pandemia de COVID-19, para que todo o potencial do mesmo seja cada vez mais explorado e estudado.

Referências

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília; 2011. 5p. Disponível em: [\[https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/14/Formulario-de-Fitoterapicos-da-Farmacopeia-Brasileira-sem-marca.pdf\]](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/14/Formulario-de-Fitoterapicos-da-Farmacopeia-Brasileira-sem-marca.pdf). Acesso em: 6 mai. 2021.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC nº 26**, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais. Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, 14 de maio de 2014. Disponível em: [\[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf\]](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf). Acesso em: 06 mai. 2021.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Monografia da espécie Mikania glomerata (Guaco)**. Brasília; 2014. Disponível em: [\[https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Mikania.pdf\]](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Mikania.pdf). Acesso em 06 mai. 2021.
4. Azevedo SGD, Oliveira LPHD, Manzali SI, Car SA. **Fitoterapia Contemporânea - Tradição e Ciência na Prática Clínica**. 2ª ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan; 2018; 1: 286-289. Disponível em: [\[https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527730433/\]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527730433/). Acesso em: 07 mai. 2021.
5. Silveira D, Prieto-Garcia JM, Boylan F, Estrada O, Fonseca-Bazzo YM, Jamal CM *et al.* COVID-19: is there evidence for the use of herbal medicines as adjuvant symptomatic therapy? **Front Pharmacol**. 2020; 11: 1-44. [\[https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840\]](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840) [\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071794/\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071794/).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: Mikania glomerata Spreng. (Asteraceae) Guaco**. Brasília; 2018. Disponível em: [\[https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/21/18-0188-C-M-Mikania-glomerata.pdf\]](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/21/18-0188-C-M-Mikania-glomerata.pdf). Acesso em 03 mai. 2021.
7. Silva AS, Owiti AO, Barbosa WLR. Pharmacology of *Mikania* genus: a systematic review. **Pharmacog Rev**. 2018; 12: 230-7. [\[https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_10_18\]](https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_10_18).

8. Nora GD, Pastori T, Laughinghouse HID, Canto-Dorow, TS, Tedesco SB. Antiproliferative and genotoxic effects of *Mikania glomerata* (Asteraceae). **Biocell**. 2010; 34(3): 95-101. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21443139/>].
9. Costa RJ, Diniz A, Mantovani MS, Jordão BQ. *In vitro* study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linné and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assays. **J Ethnopharmacol**. 2008; 118(1): 86–93. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.03.014>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485638/>].
10. Fierro IM, Silva ACB, Lopes CS, Moura RS, Barja-Fidalgo C. Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. **J Ethnopharmacol**. 1999; 66(1): 19–24. [[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00151-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00151-2)] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10432203/bMed>]
11. Brasil. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020**. Brasília; Disponível em: [<http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>]. Acesso em: 30 mai. 2021.
12. Hatmi ZN. A systematic review of systematic reviews on the COVID-19 Pandemic. **SN Compreh Clin Med**. 2021; 3: 419-436. [<https://doi.org/10.1007/s42399-021-00749-y>].
13. Della Pasqua CSP, Iwamoto RD, Antunes E, Borghi AA, Sawaya ACHF, Landucci ECT. Pharmacological study of anti-inflammatory activity of aqueous extracts of *Mikania glomerata* (Spreng.) and *Mikania laevigata* (Sch. Bip. ex Baker). **J Ethnopharmacol**. 2019; 231: 50-56. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.012>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415057/>].
14. Almeida VP, Hirt AA, Raeski PA, Mika BE, Justus B, dos Santos VLP *et al.* Comparative morphoanatomical analysis of mikania species. **Rev Bras Farmacogn**. 2017; 27(1): 9-19. [<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.05.002>].
15. Panizza S. **Plantas que Curam: cheiro de mato**. 25ª ed. São Paulo: IBRASA; 1997. ISBN-13: 978-8534800679.
16. Back MB. **Levantamento de dados sobre a dispensação de fitoterápicos durante a pandemia do COVID-19 na região de abrangência da 13ª Coordenadoria Regional de Saúde**. Santa Cruz do Sul. 2020. Monografia. Trabalho de Conclusão de Curso - TCC [Programa de Pós-graduação em Práticas Integrativas e Complementares]. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul. 2020. Disponível em: [<https://repositorio.unisc.br/jspui/handle/11624/3078>].
17. Oliveira CR, Oliveira DF, Godoy ALR, Cavalaro V, Bella LM. Fitoterápicos candidatos a combater sintomas da COVID-19 e seus possíveis mecanismos de ação. **Brazilian J Heal Pharm**. 2020; 2(4): 14-23. [<https://doi.org/10.29327/226760.2.4-2>].

Histórico do artigo | Submissão: 08/07/2021 | Aceite: 14/02/2022 | Publicação: 30/06/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Souza JO, Oliveira EF, Santos MES, Kirsten CN. *Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae): seu uso terapêutico e seu potencial na Pandemia de COVID-19. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 270-276. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1292>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.



Revista Fitos

ISSN: 1808-9569; e-ISSN: 2446-4775.

[Visualizar versão vigente online](#)

Última atualização: 31/03/2022

Endereço: Av. Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP 22775-903, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Telefone: (21) 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br.

Foco e Escopo

A Revista Fitos, do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde – CIBS (Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos/Fiocruz), é um periódico científico interdisciplinar de publicação trimestral, que tem por objetivo publicar artigos originais/inéditos sobre Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Biodiversidade e Saúde.

A submissão dos manuscritos e posterior publicação são gratuitas, não acarretando ônus financeiros aos autores.

1. Aceita manuscrito para as seguintes seções:

1.1. Perspectiva: por convite dos editores, são aceitos manuscritos sobre análise de temas conjunturais, de interesse imediato e de importância para a revista. O texto deverá ser submetido com, no máximo, 2.200 palavras e até seis (6) referências.

1.2. Debate: análise de temas relevantes do campo da Inovação, Biodiversidade e Saúde. O manuscrito deverá ser acompanhado por comentários críticos assinados por pesquisadores conceituados, convidados a critério da editoria, seguida de resposta do autor do artigo principal com, no máximo, de 6.000 palavras e 5 ilustrações.

1.3. Artigo de pesquisa: são estudos descritivos, de abordagens qualitativas e/ou quantitativas, incluindo os de pesquisa básica com animais de laboratório, estudos controlados e randomizados, caso-controle e transversais, entre outros. Texto com, no máximo, 6.000 palavras (excluindo tabelas/ figuras e referências) e, no máximo, trinta (30) referências. Artigos que relatam ensaios clínicos (clinical trials) deverão informar adesão ao CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>) e ter cadastro em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde ou no *National Institute of Health* (NIH) (www.clinicaltrials.gov). Em caso de submissão de estudos observacionais, solicita-se adesão aos guias do STROBE [\[Link\]](#) para a reparação do manuscrito.

1.4. Revisão: avaliações críticas e ordenadas da literatura sobre temas pertinentes ao escopo da Revista Fitos, incluindo os tipos de revisões–narrativas, integrativas, sistemáticas e meta-análises. Os autores

destes últimos devem incluir, no corpo do manuscrito, o número do registro do protocolo da revisão no PROSPERO [\[Link\]](#).

Para a elaboração do manuscrito os autores devem seguir as normas propostas pelo PRISMA [\[Link\]](#). Os autores podem também submeter proposta de manuscrito de revisão, com um roteiro, à Equipe Editorial Científica. Caso seja aprovado, os autores poderão desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Manuscritos de revisão deverão limitar-se a 8.000 palavras (excluindo tabelas/ figuras e referências).

1.5. Relato de Experiência: descrição de experiência que contribua de forma relevante para a área de atuação, contextualizado, com objetividade e aporte teórico, incluindo resumo, introdução com marco teórico e objetivo(s), metodologia, descrição da experiência, discussão, agradecimento (quando houver). Texto contendo até 6.000 palavras e com, no máximo, vinte (20) referências e, até quatro (4) figuras. As figuras podem ser organizadas sob a forma de prancha. Cada prancha será considerada como uma figura.

1.6. Comunicação Breve: relato de resultados preliminares de pesquisa, ou ainda, de estudos originais que possam ser apresentados como revisão ou na estrutura de artigo, mas de forma sucinta, com o máximo de 1.700 palavras e até cinco (5) referências.

1.7. Monografia de Planta(s) Medicinal(is): visam agrupar, padronizar e sistematizar o conhecimento das características e propriedades das plantas medicinais para orientar o registro em órgãos de regulamentação. Texto contendo até 3.500 palavras e com, no máximo, vinte (20) referências.

1.8. Resenha: crítica de livro, dissertações, teses e outros, publicado nos últimos dois anos com, no máximo, 1.200 palavras.

1.9. Carta ao Editor: comentário com conteúdo crítico construtivo acerca de material previamente publicado na Revista Fitos. Deve ser diretamente submetida aos Editores Associados. Texto com até 700 palavras e com, no máximo, seis (6) referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto a carta. Editoriais e comentários são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

2. Processo de Avaliação/Revisão por pares (*peer review*)

2.1. O conteúdo integral submetido à Revista Fitos passa pelo processo de revisão por pares (*Peer review*). Inicialmente avaliado pelo Editor Executivo, que define a área específica, e envio ao respectivo Editor Científico para avaliação e encaminhamento aos consultores *ad hoc* ou rejeição.

O manuscrito é enviado para um processo de avaliação por pares, duplo-cega, selecionados a partir do cadastro de revisores de instituições nacionais e internacionais.

Os pareceres dos consultores e a decisão do Editor Científico serão enviados para os respectivos autores, com a decisão de aceite, necessidade de realização de modificações sujeitas à avaliação futura ou rejeição. Os autores poderão expor considerações ou contestar as críticas dos revisores e do Editor Científico. Após o encaminhamento da versão revisada, o manuscrito é avaliado pelo Editor Científico, que poderá encaminhar para nova rodada de avaliação pelos revisores ou devolver aos autores solicitando nova revisão ou indicar a aceitação ou rejeição.

Em caso de aprovação do manuscrito, o texto completo com os comentários dos revisores *ad hoc* será encaminhado para o Editor de Edição para ajustes finais (análise do texto, análise das normas e qualidade das imagens).

Uma versão eletrônica do manuscrito editorado (PDF e HTML) será enviada ao(s) autor(es) para leitura de provas e aprovação. A publicação do artigo estará condicionada à devolução desta prova ao Corpo Editorial da Revista com as correções solicitadas e o aceite do autor dentro do prazo estipulado.

3. Normas para submissão e apresentação do manuscrito

3.1. A Revista Fitos publica artigos científicos inéditos e originais que não estejam em avaliação simultânea, ou seja, em nenhum outro periódico. Caso seja identificada tal simultaneidade o manuscrito será desconsiderado para publicação.

3.2. Cobrança: não há cobrança de taxas para submissão, avaliação e publicação de artigos.

3.3. Idioma: são aceitos manuscritos em português, inglês e espanhol.

3.4. Formato: todos os artigos são publicados em formato PDF, HTML e XML.

3.5. O conteúdo integral da Revista Fitos é de livre acesso, disponibilizado no site: [\[Link\]](#), com licença de publicação CC BY 4.0 [\[Link\]](#).

3.6. Direitos Autorais: todas as submissões de manuscritos, no Sistema Eletrônico de Editoração de Revistas-SEER/Open Journal System-OJS da revista, deverão estar acompanhadas do Termo de Cessão de Direitos Autorais, preenchido e assinado por todos os autores e coautores, individualmente, e inserido no momento da sua submissão [\[Link\]](#).

3.7. Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à Revista Fitos o direito de primeira publicação.

4. Formatação do Manuscrito

4.1. O manuscrito deve ser redigido com fonte Arial tamanho 12, em folha configurada em tamanho A4, com espaço 1,5 e margem de 3 cm de cada um dos lados, incluindo as referências bibliográficas e títulos/legendas de tabelas e ilustrações.

4.2. O arquivo deverá apresentar-se em formato digital, extensão “doc” ou “docx” (Word).

Atenção: arquivos em Adobe® PDF format (.pdf files) não serão aceitos.

4.3. No cabeçalho, antes do título, deverá ser informada a seção: perspectiva, debate, artigo de pesquisa, revisão, relato de experiência, comunicação breve, monografia de planta(s) medicinal(is), resenha, carta ao editor.

4.4. A organização do manuscrito deve seguir a ordem: título (português e inglês); resumo (português e inglês), palavras-chave, keywords, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título/ enunciado e legenda, inseridas na sequência do texto), figuras (cada figura completa,

com título/ enunciado, fonte e legenda, inseridas na sequência do texto). Mais informações, consultar Seções dos manuscritos [\[Link\]](#).

4.5. Os Títulos e os Subtítulos, em negrito, deverão ser escritos com letra minúscula com, apenas, a primeira letra da primeira palavra escrita com letra maiúscula.

4.6. Notas de rodapé não são aceitas pela revista.

4.7. Siglas devem ser escritas por extenso, quando aparecerem a primeira vez no texto, incluindo Resumo e Abstract.

5. Fontes de Financiamento

5.1. Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado de auxílio/ fomento à pesquisa.

6. Conflito de Interesses

6.1. Caso haja conflito de interesse, que envolva o manuscrito, este deverá ser informado no formulário de submissão.

7. Colaboradores e registro ORCID

7.1. Na elaboração do artigo especificar as contribuições individuais de cada autor e coautores, que deverá ser inserindo ao final do texto, indicando apenas as iniciais do(s) nome(s) do(s) autore(a)s, antes da seção de Referências Bibliográficas como no exemplo abaixo:

Contribuição dos autores:

Concepção do estudo: DS, CT.

Curadoria dos dados: DS, CT.

Coleta de dados: DS.

Análise dos dados: DS.

Redação do manuscrito original: DS, CT.

Redação da revisão e edição: DS, CT.

Os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que estabelece o reconhecimento da autoria baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos:

1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados;
2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual;
3. Aprovação final da versão a ser publicada;

4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas. Consultar tutorial [\[Link\]](#).

Todos os autores e coautores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores/coautores sem registro.

8. Agradecimentos

8.1. Devem ser breves e objetivos. Somente devem ser mencionadas as pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria.

9. Citações

9.1. Estilo Vancouver ou Estilo *Uniform Requirements*.

9.2. As citações devem ser numeradas por algarismos arábicos e ordenadas na sequência do texto, incluindo tabelas (quando houver). Os algarismos devem ser dispostos entre colchetes [] e sobrescritos;

9.3. Os algarismos deverão ter hiperlink com as referências, utilizando o Word (inserir/ indicador) que estará com toda numeração das referências sequenciada. Para inserir o link selecione apenas o número dentro do colchete.

9.4. Caso seja necessário informar o nome dos autores, deverá ser escrito apenas o sobrenome em letra minúscula, sem o ano de publicação, que será informado nas referências. Em caso de autor e coautor inserir *et al.*, este em itálico.

10. Referências

10.1. Estilo Vancouver ou Estilo *Uniform Requirements*.

10.2. As referências devem ser numeradas e ordenadas na sequência das citações no texto, inclusive nas tabelas (quando houver).

10.3. Marcar o número com o cursor e, no Word (inserir/ indicador) escrever, por exemplo, “referência1” e clicar em adicionar. Esse procedimento deve ser usado na sequência para todas as referências.

10.4. Não utilizar gerenciadores de referência no manuscrito.

10.5. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o *Index Medicus*; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtidas através da publicação da NLM “*List of Serials Indexed for Online Users*”, disponível [\[Link\]](#). Para visualizar alguns exemplos adotados pela Revista Fitos. Consulte o documento “Exemplos de Referências” [\[Link\]](#).

10.6. Informar os endereços eletrônicos com hyperlinks, como exemplo:

Assumpção ICP, Silva BAC, Mendes MF. Bioprospecção de plantas medicinais com potencial anticancerígeno no Brasil: caracterização e métodos de extração. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; Supl.(2): 156-175. e-ISSN 2446.4775. DOI: <https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1251>. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/99999999>. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1251>.

Para tanto, priorizar o uso do DOI e PubMed, quando houver, utilizando o link para acesso direto quando não houver o primeiro ou o segundo.

10.7. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados podem ser citados, porém, na referência o artigo deverá ser inserido em “Ahead of Print”, no espaço da informação volume e número.

11. Nomenclatura Científica

Para os nomes científicos devem ser seguidas as regras de nomenclatura botânica e zoológica, bem como as abreviaturas e convenções específicas.

11.1. Nomenclatura Botânica

Os nomes científicos de plantas devem ser escritos de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura Botânica, sem abreviaturas no resumo/abstract e no corpo do texto, para cada espécie citada pela primeira vez, mas quando várias espécies pertencerem ao mesmo gênero basta citar apenas para a primeira (por exemplo, *Mentha piperita* e *M. acuta*).

A autoria da espécie (por exemplo, L., Opiz) é necessária apenas na seção de Metodologia, de acordo com o The International Plant Names Index [\[Link\]](#) e com a Flora do Brasil 2020 [\[Link\]](#).

Cultivares ou variedades devem ser correlacionados ao nome científico (por exemplo, *Ximenia americana* var. *inermis*).

Os autores devem informar na Metodologia/Material e Métodos o espécime e número do *voucher* de referência das plantas utilizadas ou outro material examinado.

12. Ética e Integridade em Pesquisa

12.1. Os manuscritos de pesquisas envolvendo animais e/ou seres humanos deverão ser acompanhados do Certificado de Aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa, emitidos pela instituição de origem do(s) autor(es), cujo número do protocolo deverá ser citado no texto.

12.2. As autorizações para acesso ao patrimônio genético e ao conhecimento tradicional associado devem ser apresentadas e citadas no corpo do texto quando pertinente.

13. Finalizando submissão

Antes de submeter o manuscrito é importante que o(a)s autor(a)s observem/verifiquem:

- a) **estilo científico**: deve ser informativo, racional, baseado em dados concretos, onde podem ser aceitos argumentos de ordem subjetiva, desde que explanados sob um ponto de vista científico;
- b) **vocabulário técnico**: a comunicação científica deve ser feita com termos comuns, que garantam a objetividade da comunicação. Porém, deve ser observado que cada área científica possui seu vocabulário técnico próprio;
- c) **correção gramatical**: a observação da correção do texto deve ser feita com cuidado, evitando-se o uso excessivo de orações subordinadas em único parágrafo, o excesso de parágrafos, lembrando que cada parágrafo encerra uma pequena ideia defendida no texto, logo, encerrada a ideia, muda-se o parágrafo.
- d) **testar todos os hiperlinks das referências**; passando o mouse por cima dos hiperlinks verifique se os endereços informados estão corretos.
- e) **realizar o checklist** para fazer a verificação final. [\[Link\]](#).

Finalizamos, lembrando que, caso o manuscrito submetido à revista Fitos não atenda plenamente a esta Instrução aos Autores poderá ser devolvido para adequações ou desconsiderado para publicação.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

