

Volume 10 - Número 1
Janeiro - Março 2016

REVISTA
Fitos[®]

e-ISSN 2446-4775

Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Fitoterápicos

Hibiscus sabdariffa L.

Uso tradicional terapêutico de espécies pertencentes ao gênero vegetal *Eucharis* Planchon & Linden (Amaryllidaceae).

Efeito da administração oral de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) no desenvolvimento do Tumor Sólido de Ehrlich.

Perfil físico-químico e atividade antioxidante do cálice da espécie *Hibiscus sabdariffa* L. a partir do extrato aquoso e alcoólico obtidos por infusão e decocto.

Atividade anti-inflamatória de produtos naturais em odontologia: uma revisão sistemática.

O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos.

Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva.

Óleos essenciais das raízes das espécies de *Philodendron maximum*, *P. solimoesense* e *P. goeldii* (Araceae).





e-ISSN: 2446-4775

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ): Paulo Ernani Gadelha Vieira

Diretor do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos): Hayne Felipe da Silva

Coordenador do Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde (NGBS): Glauco de Kruse Villas-Bôas

Editor Coordenador:	Alaíde Braga de Oliveira, UFMG
Editores de Agroecologia:	José Maria Guzman Ferraz, UFSCar, Unicamp Paulo Rogério Lopes, UFSCar ESALQ-USP
Editor de Botânica:	José Eduardo Lahoz da Silva Ribeiro, UEL
Editor de Etnobotânica:	Fatima Checheto, UEPJMF
Editores de Farmacologia:	Maria Augusta Arruda, FIOCRUZ Pedro Barcellos-de-Souza, INCA
Editores de Política e Gestão da Inovação:	Jislaine de Fátima Guilhermino, FIOCRUZ Glauco de Kruse Villas Boas, FIOCRUZ
Editores de Química:	José Luiz Mazzei da Costa, FIOCRUZ Valdir Florencio Veiga Junior, UFAM
Editor Executivo:	Rosane de Albuquerque dos Santos Abreu, FIOCRUZ

Corpo Editorial:

Anny Magali Maciel Trentini, GETEC, Herbarium	Luis Vitor Sacramento, UNESP – Araraquara
Benjamin Gilbert, FIOCRUZ	Mahabir Gupta, Universidad do Panamá
Carmen Penido, FIOCRUZ	Manuel Odorico de Moraes Filho, UFCE
Cecília Veronica Nunez, INPA	Maria Aparecida Medeiros Maciel, UFRN
Claudia do Ó Pessoa, UFCE	Maria Cristina Marcucci Ribeiro, UNIBAN
Cristina Dislich Ropke, Centroflora	Maria Fâni Dolabela, UFPR
Edeltrudes de Oliveira Lima, UFPB	Mary Ann Foglio, CPQBA-UNICAMP
Elfriede Marianne Bacchi, USP	Paulo Kageyama, USP
Emídio Vasconcelos Leitão da Cunha, UFPB	Rivaldo Niero, UNIVALI
Emiliano Barreto, UFAL	Ronan Batista, UFBA
Fernão Castro Braga, UFMG,	Rosendo Augusto Yunes, UFSC
João Antonio Pegas Henriques, UFRGS	Sônia Soares Costa, UFRJ
João Carlos Palazzo de Mello, UEM	Suzana Guimarães Leitão, UFRJ
João Ernesto de Carvalho, CPQBA – UNICAMP	Thereza Christina Barja Fidalgo, UERJ
João Marcos Hausmann Tavares, UFRJ	Valdir Cechinel Filho, UNIVALI
José Maria Barbosa Filho, UFPB	Valdir Florencio da Veiga Junior, UFAM
Lucio Ferreira Alves, FIOCRUZ	Wagner Luiz Barbosa, UFPA
Luis Carlos Marques, UNIBAN	Wagner Vilégas, UNESP – Araraquara

REVISTA FITOS

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos

Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde - NGBS

Correspondência / Mail

Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde – NGBS

Complexo Tecnológico de Medicamentos – CTM Farmanguinhos, FIOCRUZ

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá - Rio de Janeiro

RJ - CEP 22775-903

revistafitos@far.fiocruz.br

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

Informações sobre assinaturas / Subscriptions information

Tel: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br

Acesso on-line / On line Access

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

www.revistafitos.far.fiocruz.br

Classificação CAPES-Qualis

Qualis B5 (Medicina e Ciências Biológicas II, Biodiversidade, Saúde Coletiva)

Qualis B4 (Engenharia e Biodiversidade)

Qualis C (Ciências Biológicas I e II, Farmácia, Biotecnologia, Química)

Escritório Editorial

Assistente Editorial – Yolanda Castro Arruda

Revisora – Tatiana Vasconcelos Chaves Pontes

Apoio NGBS

Revisão Final e Controle de Qualidade – Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira, Assessoria de Gestão

Divulgação e Comunicação – Denise Monteiro da Silva, Seção de Informação e Comunicação

Administrador SEER e Design – Eugênio Fernandes Telles, Seção de Informação e Comunicação

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; Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde. – v.1, n.1, (Jun. 2005), - . Rio de Janeiro: NGBS, 2005 – v.: il.

Anual: 2007 e 2011
Interrompida: 2008, 2014
Quadrimestral: 2010
Trimestral: 2012, 2015
Semestral: 2005, 2006, 2009, 2013
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. Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde.

CDD 615.12

Revista Fitos

e-ISSN 2446-4775

Volume 10, número 1

Janeiro-Março, 2016

APRESENTAÇÃO

Alaíde Braga e Rosane Abreu

6-7

EDITORIAL

A Ciência no uso de produtos naturais para controle do vetor do vírus Zika (ZIKV)

GUILHERMINO, Jislaine de Fátima; GUERREIRO, Ana Tereza; ALMEIDA, Fernanda S.; GRILLO, Zoraida D. C. F.

8-12

ETNOBOTÂNICA

Uso tradicional terapêutico de espécies pertencentes ao gênero vegetal *Eucharis* Planchon & Linden (Amaryllidaceae)

Use traditional therapeutic of plant species belonging to the genus *Eucharis* Planchon & Linden (Amaryllidaceae)

L. JUNIOR, Hilton; MARCUCCI, Maria C.

13-22

FARMACOLOGIA

Efeito da administração oral de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) no desenvolvimento do Tumor Sólido de Ehrlich

Effect of oral administration of the ethanol extract of *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) in the development of Ehrlich Solid Tumor

GUILARDUCCI, Nathália V.; ARAÚJO, Sthéfane G.; PEREIRA, Adriana F.; RIBEIRO, Rosy I. M. A.; LIMA, Luciana A. R. S.; PINTO, Flávia C. H.

23-32

Perfil físico-químico e atividade antioxidante do cálice da espécie *Hibiscus sabdariffa* L. a partir do extrato aquoso e alcoólico obtidos por infusão e decocto

Physical-chemical profile and antioxidant activity of the calyx of the species *Hibiscus sabdariffa* L. from the aqueous and alcoholic extract obtained by infusion and decoction

SOBOTA, Jociane de Fátima; PINHO, Marcela G.; OLIVEIRA, Vinícius B.

33-46

Atividade anti-inflamatória de produtos naturais em odontologia: uma revisão sistemática

Natural products anti-inflammatory activity in dentistry: a systematic review

MACHADO, Alessandra; FREITAS, Adriana; SALES-PERES, Sílvia H.

47-58

POLÍTICA E GESTÃO DA INOVAÇÃO

O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos

The raw material market for phytotherapy industry

CASTRO, Rafaela; ALBIERO, Adriana

59-72

Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva

Nature pharmacy: an effective model of living pharmacy

RANDAL, Vinicius B.; BEHRENS, Maria; PEREIRA, Ana M. S.

73-76

QUÍMICA

Óleos essenciais das raízes das espécies de *Philodendron maximum*, *P. solimoesense* e *P. goeldii* (Araceae)

Essential oils from the roots of *Philodendron maximum*, *P. solimoesense* and *P. goeldii* (Araceae) species

SILVA, Jéssica I. M.; SOUZA, Maria C. S.; SOARES, Maria L. C.; COSTA, Reinaldo C.; NUNEZ, Cecilia V.

77-86

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Normas para submissão e apresentação do manuscrito

87-93

O ano de 2016 começou com um desafio para a saúde pública brasileira. Trata-se da crise epidemiológica provocada pelo Zika vírus, causador de várias doenças, cuja transmissão se dá pela picada do mosquito vetor *Aedes Aegypti*.

A Fiocruz, atendendo ao seu compromisso com a saúde pública, vem empreendendo esforços em todos os níveis para produzir e divulgar conhecimentos científicos, informando à população brasileira sobre as ocorrências e pesquisas em torno do Zika Virus. Para tanto, as revistas científicas da Fiocruz, estão priorizando a publicação de artigos sobre esta temática.

Neste contexto, a Revista Fitos publica no Volume 10 (2016), número 1, o editorial “**A Ciência no uso de produtos naturais para controle do vetor do vírus Zika (ZIKV)**”, escrito pela Editora da Área de Política e Gestão da Inovação em co-autoria com as pesquisadoras da Fiocruz Mato Grosso do Sul, Ana Tereza Gomes Guerrero, Fernanda Savicki de Almeida e Zoraida Del Carmen F. Grillo. No editorial, as autoras apresentam e discutem o perfil das publicações sobre produtos naturais usados no controle do *Aedes Aegypti*, identificando o modo de ação desses produtos em relação ao mosquito: ação repelente ou ação biocida. Chamam atenção sobre a urgência na investigação e o desenvolvimento de ferramentas terapêuticas eficazes, que sejam menos poluentes ou que sejam eficazes e seguras.

Além deste editorial, o Volume 10, número 1 publica uma comunicação breve e seis artigos científicos, nas áreas de Etnobotânica, Química, Farmacologia e Política e Gestão da Inovação. Dos seis artigos científicos, cinco tratam dos potenciais terapêuticos de plantas medicinais, sendo duas revisões de literatura e três artigos de pesquisa.

Maria Cristina Marcucci Ribeiro e Hilton Junior, fizeram uma revisão da literatura sobre “**Uso tradicional terapêutico de espécies pertencentes ao gênero vegetal *Eucharis* Planchon & Linden (Amaryllidaceae)**”, cujo uso tradicional indica ação terapêutica anti-inflamatória, emética e antitumoral, devido à presença de alcaloides. Os alcaloides, pertencentes ao gênero *Eucharis*, são classificados como isoquinolínicos e destacam-se aqueles com a presença de 5 núcleos base: a licorina, narciclasina, hemantamina, tazetina e galantamina. Deve-se salientar, porém, que os alcaloides também possuem elevada toxicidade, e se utilizados indiscriminadamente podem levar a ações adversas no organismo.

Já na revisão intitulada “**Atividade anti-inflamatória de produtos naturais em Odontologia: uma revisão sistemática**”, Alessandra Cury Machado, Adriana de Freitas e Sílvia Helena Sales-Peres, selecionaram 207 artigos na base de dados PubMed, entre os meses de Abril e Agosto de 2015, que estudavam dois produtos naturais: própolis e aroeira (*Myracrodruon urundeuva*). Tais produtos apresentam ação anti-inflamatória na odontologia, tendo os seguintes resultados: a própolis apresenta efeito benéfico contra cárie dental, tratamento endodôntico e mucosite, e a aroeira do sertão previne a progressão da periodontite.

Nathália Guillarducci, Sthéfane Araújo, Adriana Pereira, Rosy Ribeiro, Luciana Lima e Flávia Pinto estudaram o Efeito da administração oral de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) no desenvolvimento do tumor sólido de Ehrlich. Observou-se que a administração oral diária de 100 mg/kg do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* não alterou o potencial proliferativo do tumor e o padrão histológico das células do Tumor Sólido de Ehrlich. Os resultados mostraram que a concentração utilizada não foi capaz de induzir uma supressão

do crescimento tumoral. Outras concentrações do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* e a administração por via intraperitoneal serão estudadas em futuros experimentos, considerando os relatos da literatura em relação ao potencial antitumoral (antioxidante) da espécie.

O estudo sobre **Óleos essenciais das raízes das espécies de *Philodendron maximum*, *P. solimoesense* e *P. goeldii* (Araceae)**, realizado por Cecília Nunez, Jéssica Silva, Maria Carolina de Souza, Maria de Lourdes Soares e Reinaldo Costa, partiu do uso tradicional das espécies de *Philodendron* para o tratamento de mordidas de serpentes, com ação analgésica, entre outras, e de estudos prévios que identificaram extratos com atividade bactericida e antiprotozoária. Investigou-se a produção e rendimento dos óleos essenciais em raízes de *P. maximum*, *P. solimoesense* e *P. goeldii*, avaliando-se os seus potenciais antibacterianos.

A pesquisa realizada por Jociane Sobota, Marcela Pinho e Vinícius de Oliveira, apresentada no artigo Perfil físico-químico e atividade antioxidante do cálice da espécie *Hibiscus sabdariffa* L. a partir dos extratos aquoso e alcoólico obtidos por infusão e decocto, determinou o perfil físico-químico do chá de *H. sabdariffa* L., os teores de polifenóis e flavonoides, e a atividade antioxidante da espécie *H. sabdariffa* L. a partir do extrato aquoso e alcoólico obtidos por infusão ou decocção. Como resultado foi possível verificar que, após avaliação dos teores de polifenóis e flavonoides com a respectiva atividade antioxidante os extratos aquosos obtiveram níveis superiores. Este estudo é inédito por trabalhar com extratos obtidos na forma de chá. Segundo os autores, os resultados apresentados corroboram com estudos recentes que utilizaram extratos vegetais concentrados de *H. sabdariffa*.

Na área de Política e Gestão da Inovação, estão publicados um artigo de pesquisa e uma comunicação breve.

O artigo intitulado **O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos**, de Rafaela A. Castro e Adriana L. M. Albiero apresenta um levantamento sobre os fornecedores de matérias primas de uma indústria de fitoterápicos de porte médio, classificando-os de acordo com a localização geográfica e representatividade comercial. Como resultado, identificou-se que 80% das matérias primas utilizadas pela indústria farmacêutica avaliada são de fato advindas de importação, restando apenas 20% do mercado para produtores brasileiros. Dessa forma, observa-se que o Brasil é um país que apresenta baixo nível de competitividade na produção de drogas vegetais quando comparado ao mercado internacional. As autoras advertem ser necessário um crescimento sustentável na economia brasileira, de maneira que fortaleça as políticas públicas de importação, protegendo e estimulando o consumo do produto nacional em detrimento do produto importado.

Na comunicação breve - **Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva**, Randal Vinicius Bianchi, Maria Behrens e Ana Maria Soares discutem os principais aspectos da implantação de uma unidade de Farmácia Viva com base na experiência bem sucedida da Farmácia da Natureza da Terra de Ismael, envolvendo o cultivo de espécies vegetais medicinais, a produção e o controle de qualidade de fitoterápicos, o atendimento médico e a distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos.

Os textos publicados neste número reafirmam, portanto, a complexidade da cadeia de desenvolvimento de um fitoterápico, justificando o caráter multidisciplinar da nossa publicação.

Alaide Braga, Editora Científica Coordenadora
Rosane Abreu, Editora Executiva

A Ciência no uso de produtos naturais para controle do vetor do vírus Zika (ZIKV).

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus emergente (família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*), originalmente transmitido na África, que está se dispersando rapidamente pelas Ilhas do Caribe e ao longo da América Central e do Sul (FAYE et al., 2014; FAUCI; MORENS, 2016).

O primeiro isolamento do vírus ZIKV ocorreu em 1947, em sangue de macaco do gênero *Rhesus* e em mosquitos da espécie *Aedes (Stegomyia) africanus* na floresta de Zika, em Uganda (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952; HADDOW et al., 2012). Após duas fases de migração para o Oeste Africano originou as duas linhagens africanas (FAYE et al., 2014). Posteriormente, na década de 1940, teria migrado para a Ásia originando a linhagem asiática. Em 2007, emergiu, pela primeira vez, fora da África e da Ásia causando uma epidemia na Ilha de Yap (Micronésia) (DUFFY et al., 2009).

O vírus Zika é usualmente transmitido ao homem pela picada de mosquitos do gênero *Aedes* subgênero *Stegomyia*, dentre eles, o *Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. vitattus*, *Ae. furcifer*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. hensilli*, *Ae. albopictus* e *Ae. aegypti*. Nas Américas, o principal vetor é o *Ae. aegypti* (DIALLO et al., 2014; LEDDERMANN et al., 2014).

No Brasil, os primeiros casos de ZIKV foram relatados em março de 2015, nos estados de Rio Grande do Norte e da Bahia. Os pacientes apresentaram sintomas compatíveis com a infecção pelo vírus e o diagnóstico nas amostras de soro foi realizado pela técnica de RT-PCR e posterior sequenciamento, demonstrou elevada similaridade (97-100%) com a linhagem isolada durante a epidemia na Polinésia Francesa em 2013 (CARDOSO et al., 2015; ZANLUCA et al., 2015; CALVET et al., 2016).

Atualmente, a circulação autóctone do vírus já foi confirmada em 22 estados do país, além de dois óbitos: um em São Luís/MA e outro em Benevides/PA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

É mais que comprovada a ineficiência das práticas usuais de controle do vetor, via pulverização de inseticidas (fumacê) em áreas urbanas. Trata-se de um inseto de hábito doméstico e com essas características, as medidas de controle devem basear-se na identificação e eliminação dos criadouros de larvas e não na tentativa de eliminação do vetor em sua fase adulta. A aplicação rotineira de inseticidas via pulverização só facilita a resistência do mosquito aos princípios ativos dos produtos aplicados (LONDRES, 2011; WUTKE et al., 2015, AUGUSTO et al., 2016).

Contudo, outra medida ineficaz, baseada na mesma tecnologia descrita, é realizada no Brasil. Trata-se da utilização de inseticidas em baixa concentração na água para uso humano (aplica-se a técnica de Ultra Baixo Volume – UVB). Além de conferir resistência às larvas, o produto utilizado mais comumente – Malathion – é altamente tóxico para humanos e muito perigoso para o meio ambiente. Já foi uma solução assertiva, no início de seu uso, quando as populações, tanto humana quanto do vetor, eram menores. Porém, devia ter sido aplicada concomitante a ações de prevenção, como saneamento (CARNEIRO, 2015; ABRASCO, 2016; AUGUSTO et al., 2016).

Adicionalmente, os produtos de síntese química podem causar problemas de pele e intoxicações, especialmente nas categorias populacionais mais susceptíveis como crianças, gestantes e idosos (WUTKE et al, 2015; CARNEIRO, 2015; ABRASCO, 2016).

Muitos estudos apontam que, para um controle adequado do mosquito, as estratégias devem ser outras, muito diferentes dessas apresentadas. Sabe-se que os problemas com a incidência do vetor estão conectados a problemas sanitários e socioambientais e, portanto, as soluções deveriam começar por aumentar a abrangência do saneamento básico das cidades, ofertando água limpa para a população, bem como rede de esgoto tratado, eliminação dos lixões a céu aberto, coleta e devida destinação ao resíduo sólido, entre outras (WUTKE et al, 2015; ABRASCO, 2016). No entanto, essas são medidas onerosas e muitas delas de aplicação em longo prazo.

E é nesse cenário de crise epidemiológica e na busca imediata de produtos que contribuam na eliminação ou, no mínimo, na repelência do mosquito vetor, que destacamos nesse editorial, a importância dos produtos naturais no controle do *Aedes aegypti* de maneira que sejam menos custosos à saúde humana e ambiental.

A intenção foi diagnosticar o perfil das publicações sobre o tema – produtos naturais usados no controle do *Ae. aegypti*, identificando o modo de ação desses produtos em relação ao mosquito: ação repelente ou ação biocida, sendo que essa última foi subdividida pelo estágio do inseto em que atua – ovicida, larvícida, adultícida.

As publicações foram compiladas da base de dados Pubmed, mediante o uso das palavras-chave “Plant control and *Aedes*”. Encontramos 479 artigos, publicados no período de 1968 a 2016. Os critérios de inclusão foram produtos à base de plantas e controle do *Ae. aegypti* sendo que, após utilização dos critérios, selecionamos 258 artigos do total levantados. O gráfico abaixo ilustra as informações apresentadas acima:

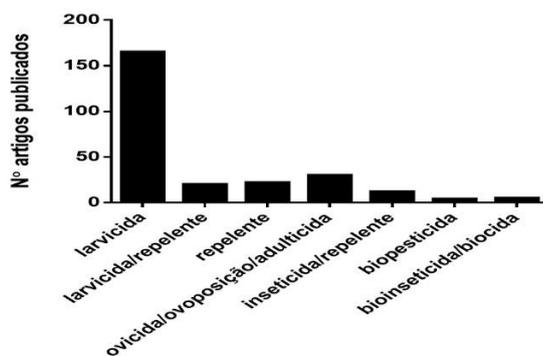


GRAFICO 1: Relação entre os modos de ação dos produtos naturais de base vegetal sobre o *Aedes Aegypti*, nos artigos publicados na PubMed.

Imediatamente, é possível perceber a diferença entre o número de publicações fazendo referência à ação larvícida e os demais modos de ação. De fato, as ações de controle do vetor no estágio larval, como já foram suscitadas aqui, são as mais eficientes como medida pontual. Ademais, trata-se de estudos de produtos à base de plantas, que ainda não focam no uso comercial em grande escala do referido material, mas sim apenas testam sua eficácia no controle.

O número de publicações referentes aos demais tipos de controle, aparentemente, não se diferem entre si. Em números absolutos, os artigos que se referem a produtos que controlam o inseto adulto ou interferem na oviposição estão em segundo lugar, seguidos dos trabalhos sobre repelência.

O significativo número de publicações de produtos de ação biocida destaca o importante potencial desses do ponto de vista industrial. Vivemos um período de questionamento ao uso de agrotóxicos, tanto pela sua eficácia, quanto pela quantidade liberada ao ambiente, tópico que já foi minimamente discutido aqui nesse editorial. Portanto, descobrir novos potenciais produtos, de base natural, que sejam menos tóxicos e perigosos ao ambiente e que possam substituir paulatinamente produtos nocivos, vem totalmente de encontro às necessidades atuais.

Um número interessante de estudos identificou mais de uma ação do produto sobre o mosquito, ou seja, inseticida e repelente e larvicida e repelente. Ao somar esses artigos às publicações que somente mencionam a ação de repelência, resultaria em um número significativamente menor que os que relatam ação larvicida, porém, seria significativamente maior que o número de artigos que falam dos outros efeitos das substâncias. Esse interesse talvez se dê pela necessidade urgente de encontrar produtos naturais repelentes, que diminuam o risco de toxicidade humana, especialmente das categorias humanas mais susceptíveis.

Ressalta-se que a categoria repelente é a única, de fato, medicinal, entre todas. As demais categorias referem-se à eliminação do vetor, somente a repelência está vinculada a melhorar uma condição humana – proteção à predação. Esse é um fator que, associado à necessidade de produtos menos tóxicos à saúde humana, torna mais freqüente a busca por plantas repelentes.

É importante salientar, também, que a grande variedade de nomenclatura dificultou a análise mais profunda das ações dos produtos. Biocidas, biopesticidas, inseticidas, entre outros, são nomenclaturas muito genéricas e não explicitam se agem em todos os estágios de vida do inseto ou apenas em um ou dois. A condição generalista, quando se trata de produto químico sintetizado industrialmente, pode significar alta toxicidade e periculosidade ambiental. Por isso, sob a ótica do potencial industrial dos produtos naturais apresentados, ter esse esclarecimento??, abriria um leque de possibilidades de novas substâncias com menor impacto, tanto na saúde humana quanto na ambiental.

Em face ao atual cenário, sanitário e mercadológico, é urgente a investigação e o desenvolvimento de ferramentas terapêuticas eficazes e que sejam menos poluentes ou tóxicas. A biodiversidade brasileira tem potencial para capitanear esses esforços e oferecer alternativas relevantes. Portanto, o incremento da ciência e tecnologia no complexo industrial da saúde com enfoque na sustentabilidade dos processos e produtos, deverá ser incorporado como uma demanda em saúde pública.

Jislaine de Fátima Guilhermino, Editora da Área de Política e Gestão da Inovação
Ana Tereza Gomes Guerrero, Fernanda Savicki de Almeida, Zoraida Del Carmen F. Grillo,
Pesquisadoras da Fiocruz Mato Grosso do Sul

Referências

ABRASCO. Nota técnica sobre microcefalia e doenças vetoriais relacionadas ao *Aedes aegypti*: os perigos das abordagens com larvicidas e nebulizações químicas – fumacê. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/2016/02/nota-tecnica-sobre-microcefalia-e-doencas-vetoriais-relacionadas-ao-aedes-aegypti-os-perigos-das-abordagens-com-larvicidas-e-nebulizacoes-quimicas-fumace/>. Acessado em: 10 de fevereiro de 2016.

AUGUSTO, L.G.S. et al. *Aedes aegypti* control in Brazil. *The Lancet Infectious Disease*, v. 387, n. 10023, p.1052-1053, 2016. [[CrossRef](#)].

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet Infectious Disease*. 2016. [[CrossRef](#)].

CARDOSO, C.W. et al. Outbreak of exanthematous illness associated with zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Disease*, v.21, n.12, p.2274-6. 2015. [[CrossRef](#)].

CARNEIRO, F. F. et al (org.). Dossiê ABRASCO: um alerta sobre o impacto dos agrotóxicos na saúde. EPSJV e Expressão Popular, 2015.

DIALLO, D. et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *PLoSOne*, v. 9, n. 10, e 109442. 2014. [[CrossRef](#)].

DICK, G.W.; KITCHEN, S.K.; HADDOW, A.J. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 46, n. 5, p. 506–24. 1952. [[CrossRef](#)].

DUFFY, M.R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 24, p. 2536–43. 2009. [[CrossRef](#)].

FAUCI, A.S; MORENS, D.M. Zika virus in the Americas — yet another arbovirus threat. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 7, p. 601-4. 2016. [[CrossRef](#)].

FAYE, O. et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoSOne, Neglected Tropical Disease*, v. 8, n. 1, p. e2636. 2014. [[CrossRef](#)].

HADDOW, A.D. et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoSOne, Neglected Tropical Disease*, v. 6, n. 2, e1477. 2012. [[CrossRef](#)].

LEDERMANN, J.P. et al. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika Viruses. *PLoSOne, Neglected Tropical Disease*, v. 8, n. 10, e3188. 2014. [[CrossRef](#)].

LONDRES, F. Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida, 1ª ed. Rio de Janeiro, AS-PTA, 190 p. 2011. ISBN: 97 8-85-87116-15-4.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 3, v. 47, n. 6, p. 1-7. 2016. ISSN: 2358-9450. 2016.

WUTKE, E. B. et al. *Aedes aegypti*: controle pelas cotralárias não tem comprovação científica. *Documentos IAC* 114, online. Instituto Agronômico de Campinas, 16p. 2015.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, n. 4, p. 569–72. 2015. [[CrossRef](#)].

Uso tradicional terapêutico de espécies pertencentes ao gênero vegetal *Eucharis* Planchon & Linden (Amaryllidaceae)

Use traditional therapeutic of plant species belonging to the genus *Eucharis* Planchon & Linden (Amaryllidaceae)

¹LUIZ JUNIOR, Hilton; ²MARCUCCI, Maria C.*

¹Universidade Anhanguera de São Paulo, Estudante do Programa de Mestrado Profissional em Farmácia - SP, Brasil.

²Universidade Anhanguera de São Paulo, Laboratório de Produtos Naturais e Quimiometria do Programa de Pós-graduação em Farmácia – SP, Brasil.

*Correspondência: cris.marcucci@yahoo.com.br

Resumo

O uso de espécies vegetais para o tratamento ou prevenção de doenças é muito empregado por populações nativas e tradicionais. Muitas vezes este conhecimento fica restrito ou perdido com o passar das gerações, ou em outros casos, o uso indiscriminado pode ocasionar efeitos colaterais. Espécies do gênero *Eucharis*, pertencentes a família Amaryllidaceae são plantas endêmicas do continente Americano e comumente utilizadas na medicina popular como plantas medicinais, principalmente na região Andina e Amazônica. O uso tradicional de espécies deste gênero botânico é atribuído à presença de um grupo químico encontrado principalmente em espécies vegetais, conhecido como alcaloides, que podem possuir vasta ação terapêutica ou alta toxicidade. Os alcaloides, pertencentes ao gênero *Eucharis*, são classificados como isoquinolínicos e, podemos destacar a presença de 5 núcleos base: a licorina, narciclasina, hemantamina, tazetina e galantamina. A ação terapêutica deste gênero vegetal é devido a presença dos alcaloides, cujos estudos apresentam, em destaque, ações: anti-inflamatória, emética e antitumoral, demonstrando a sua eficácia terapêutica. Contudo, deve-se salientar que os alcaloides também possuem elevada toxicidade, e se utilizados indiscriminadamente podem levar a ações adversas no organismo.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Medicina tradicional. Atividade terapêutica. Alcaloides isoquinolínicos.

Abstract

The use of plant species for the treatment or prevention of diseases is much employed for native and traditional populations. Often this knowledge is limited or lost with the passing of generations, or in other cases, the indiscriminate use may cause side effects. *Eucharis* species of genus, belonging to the family of Amaryllidaceae

are endemic plants in the American Continent and commonly used in folk medicine as a medicinal plant, especially in the Andean and Amazon region. The traditional use of species belonging to this genus is attributed to the presence of a chemical group primarily found in plant species known as alkaloids, where they can have wide therapeutic action and high toxicity. The alkaloids of the genus *Eucharis* are classified as isoquinoline, where we can highlight the presence of five-core base: the lycorine, narciclasine, hemantamine, tazetine and galantamine. The therapeutic action of this plant is due to the alkaloids' presences, which studies have shown that these have highlighted actions: anti-inflammatory, emetic and anti-tumor, demonstrating the efficacy of therapeutic action in plants belonging to this genus, also it must be highlighted their high toxicity and if used indiscriminately it can lead to adverse actions to the body.

Keywords: Medicinal plants. Traditional medicine. Therapeutic activity. Isoquinoline alkaloids.

Introdução

As espécies vegetais pertencentes à família das Amaryllidaceae J. St.-Hil estão inclusas na classe das Liliopsida, da ordem das Asparagales, sendo predominantemente herbáceas, perenes, que nascem de um bulbo ou rizoma. São plantas terrestres, eventualmente aquáticas ou rupícolas, com hábitos epifíticos ou epífitas (DAHLGREN, 1980).

As espécies pertencentes a esta família botânica são encontradas nas regiões tropicais, subtropicais e zonas de clima temperado pelo mundo e estão distribuídas, principalmente, no continente africano, sendo comumente encontradas na África do Sul, região considerada o centro primário de diversificação, em alguns países da América do Sul e em países próximos ao Mediterrâneo (HEYWOOD, 1993).

No Brasil, observa-se ocorrência de 135 espécies da família das Amaryllidaceae, que estão distribuídas em 18 gêneros (DUTILH e OLIVEIRA, 2015). Dentre estes, destaca-se tanto no uso medicinal tradicional quanto na aplicação ornamental, o gênero *Eucharis* Planchon & Linden, também conhecido como *Amazon lily*.

Na medicina tradicional, encontram-se relatos da utilização de espécies pertencentes ao gênero *Eucharis* por populações tradicionais e por tribos indígenas na América do Sul para diversos fins terapêuticos, com destaque para a atividade anti-inflamatória, emética e antitumoral.

Por conta disto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica do uso terapêutico tradicional de espécies pertencentes ao gênero *Eucharis* Planch. & Linden, e relacionar com as ações terapêuticas dos compostos químicos identificados neste gênero botânico, a fim de verificar se a utilização destas espécies condiz com ações terapêuticas popularmente ou com potenciais efeitos patológicos adversos advindos da utilização indiscriminada.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, realizado entre dezembro de 2014 e novembro de 2015, no qual se realizou consultas em livros, periódicos e através de busca nas bases de dados online Scielo, Bireme, PubMed e Medline. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem terapêutica tradicional e compostos quimicamente ativos presentes no gênero *Eucharis*.

Para este estudo foram utilizados 18 trabalhos científicos.

Resultados e discussão

Há milhares de anos, a humanidade sempre buscou informações sobre o meio em que vive, possibilitando maior interação entre o ambiente e o ser humano, e foi através destas observações, não só pela curiosidade ou intelecto humano, mas para a sobrevivência, que os seres humanos começaram a utilizar fontes naturais, para os mais diversos fins, desde alimentação à prevenção e tratamento de doenças. Esta prática de sobrevivência está atribuída às mais diferentes culturas e lugares distintos (BEZERRA, 2008).

Espécies pertencentes ao gênero *Eucharis* Planch. & Linden

As espécies do gênero botânico *Eucharis* pertencem a família das Amaryllidaceae, englobando atualmente 19 espécies, com híbridos naturais que estão distribuídos em toda a América Central e do Sul. No Brasil são relatadas a ocorrência de 3 espécies deste gênero botânico, distribuídas no estado do Acre e Amazônia (DUTILH e OLIVEIRA, 2015).

Espécies do gênero *Eucharis* são em sua maioria terrestres e eventualmente aquáticas, com bulbos subterrâneos, e possuem inflorescência de coloração branca. Estas espécies são próprias de clima tropical e muitas são cultivadas como ornamentais. Abaixo na

FIGURA 1, encontram-se algumas espécies pertencendo ao gênero *Eucharis*.

As espécies do gênero *Eucharis* em sua maioria são endêmicas da Colômbia, sendo encontradas em florestas tropicais adaptadas para condições de baixa luminosidade, tais como a: *E. amazonica* Linden ex Planch., *E. astrophiala* (Ravenna) Ravenna, *E. bakeriana* N.E.Br., *E. bonplandii* (Kunth) Traub, *E. bouchei* Woodson & P.Allen, *E. cândida* Planch. & Linden, *E. castelnaeana* (Baill.) J.F.Macbr., *E. caucana* Meerow, *E. corynandra* (Ravenna) Ravenna, *E. cyaneoesperma* Meerow, *E. formosa* Meerow, *E. lehmannii* Regel, *E. moorei* (Baker) Meerow, *E. oxyandra* (Ravenna) Ravenna, *E. plicata* Meerow, *E. sanderi* Baker, *E. ulei* Kraenzl., *E. x grandiflora* Planch. & Linden, além da espécie *E. ruthiana* L. Jost, Oleas & Meerow, mencionada e identificada como nova espécie do gênero *Eucharis* (SILVERSTONE-SOPKIN, 2011).

O principal centro de distribuição do gênero *Eucharis* está na bacia do rio Amazonas e nas encostas mais baixas da zona leste das cordilheiras andinas.

Uso tradicional no gênero *Eucharis*

No continente Americano, principalmente na América do Sul, o uso tradicional de espécies do gênero *Eucharis* é vasto, sendo empregada na medicina tradicional por populações tradicionais e indígenas. A **TABELA 1** traz o uso terapêutico tradicional de algumas espécies pertencentes a este gênero botânico.

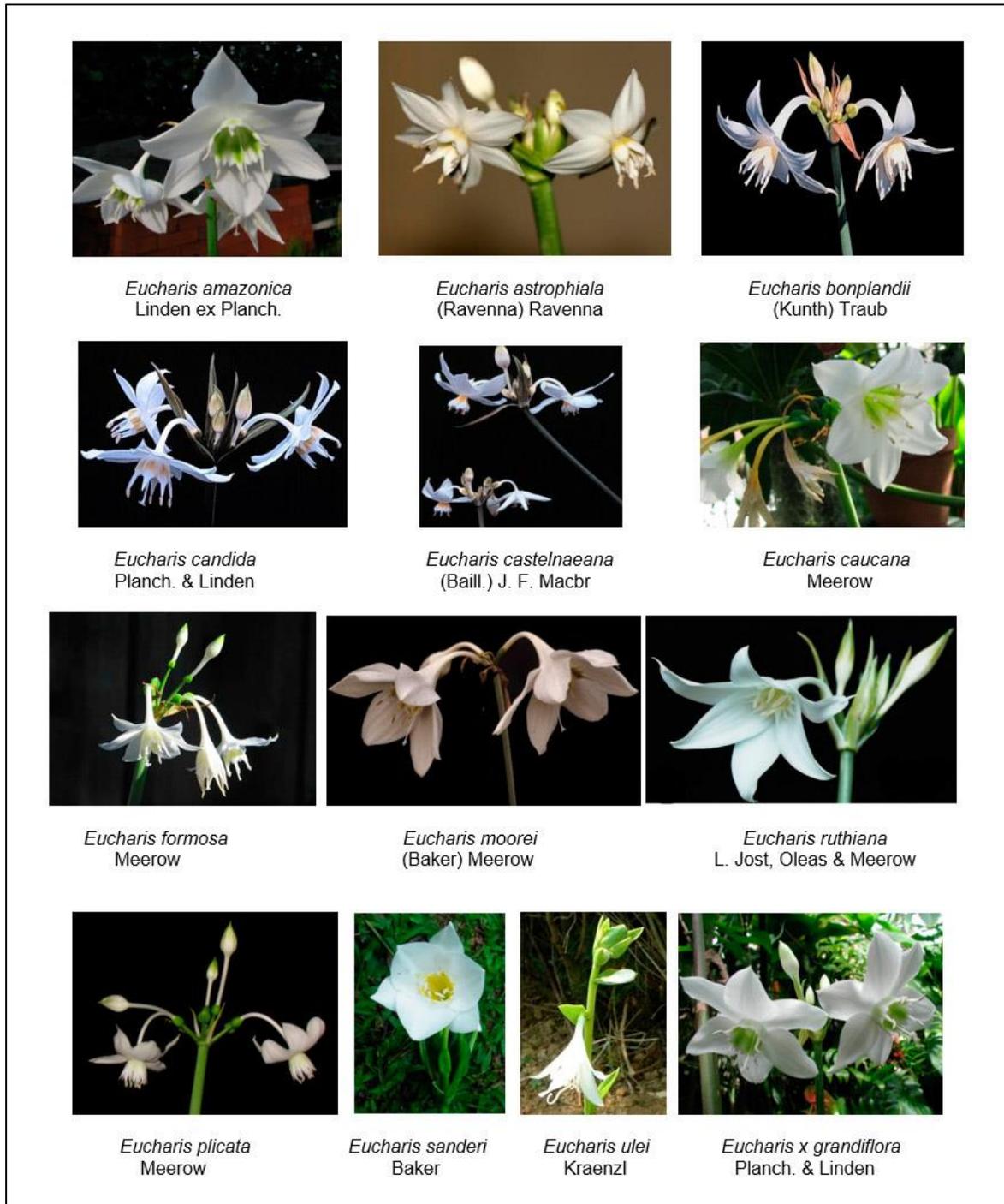


FIGURA 1. Espécies pertencentes ao gênero *Eucharis* Planchon & Linden. Fonte: PACIFIC BULB SOCIETY, 2013

TABELA 1 – Uso medicinal tradicional de espécies pertencentes ao gênero *Eucharis*.

Espécie	Uso medicinal	Parte utilizada	Referência
<i>E. amazonica</i> Linden ex Planch.	Tratamento de rugas; Regenerador celular; Emético; Tratamento de úlceras; Tratamento de tumores; Tratamento de manchas faciais; Tratamento de acne.	Bulbos	SCHULTES E RAFFAUT, 1990 SUMAR, 1998
<i>E. castelnaeana</i> (Baill.) J.F. Macbr.	Tratamento de erupções cutâneas;	Bulbos	ODONNE et al., 2013
<i>E. ulei</i> Kraenzl.	Tratamento de acne; Tratamento de manchas na pele;	Bulbos	SUMAR, 1998
	Antidepressivo; Anticonceptivo;		RENGIFO, 2001
<i>E. cyaneosperma</i> Meerow	Tratamento da coqueluche Tratamento da tosse	Bulbos	SOUZA, 2000
<i>E. x grandiflora</i> Planch. & Linden	Tratamento de ataques do coração Repelente para picadas de mosquito Tratamento para mordidas de cobra Tratamento de erupções cutâneas	Bulbos	ALVARADO, 1996
	Tratamento da gripe	Folhas	LIMA, MAGALHÃES e DOS SANTOS, 2011

Fonte: Arquivo pessoal.

Compostos químicos identificados no gênero *Eucharis*

O estudo das propriedades terapêuticas das plantas utilizadas na medicina tradicional baseia-se inicialmente nas informações etnofarmacológicas e no conhecimento popular a respeito delas, vindo a orientar muitos dos ensaios clínicos, farmacológicos e biológicos (ALBUQUERQUE e ANDRADE, 2002).

Os alcaloides pertencentes ao gênero *Eucharis* são derivados da fenilalanina e da tirosina e possuem como estrutura básica um núcleo isoquinolínico (BRUNETON, 2001), os quais se originam de um

mesmo precursor Biosintética denominada norbeladina.

No gênero *Eucharis*, até o momento, foram isolados 5 núcleos (esqueletos) bases, sendo a licorina, narciclasina, tazetina, galantamina e hemantamina presentes nos bulbos da espécie *E. amazonica* Linden ex Planch. e *E. x grandiflora* Planch. & Linden (**FIGURA 2, TABELA 2**).

Os núcleos bases de alcaloides identificados nas espécies vegetais mencionadas acima possuem diversas atividades farmacológicas, como mencionado na **TABELA 3**.

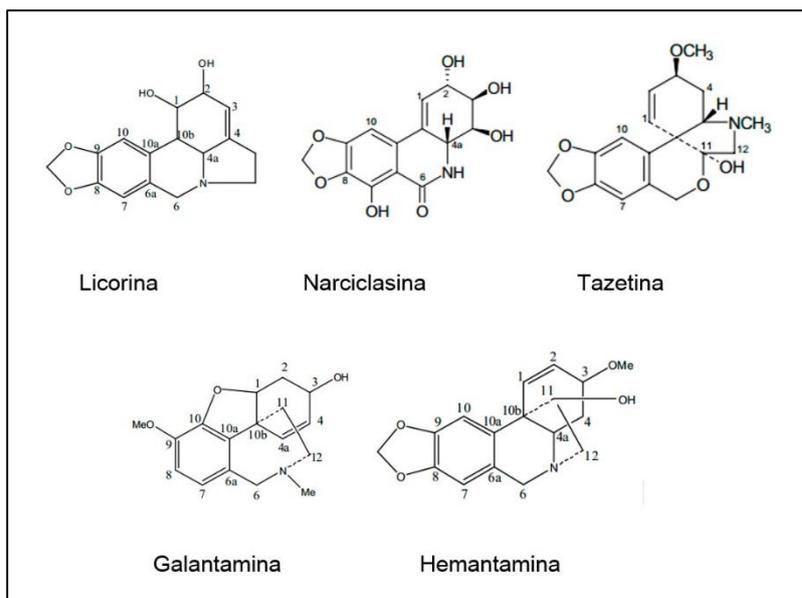


FIGURA 2 - Núcleos principais de alcaloides pertencendo ao gênero *Eucharis*.

TABELA 2 – Alcaloides isolados do gênero *Eucharis* Planch. & Linden.

Espécie	Núcleo base	Alcaloide isolados
<i>E. amazonica</i> Linden ex Planch.	Licorina	7-metioxioxoassoanina Licorina
	Narciclasina	Trisferidina Ismina
	Tazetina	Tazetina 3-Epimacronina 6-O-Metilpretazetina
	Galantamina	Galantamina 3-Metilgalantamina
	Hemantamina	Hemantamina Vilatina 8-O-Metilmaritidina Apoematamina
<i>E. x grandiflora</i> Planch. & Linden	Licorina	Licorina 2-O-Acetillicorina
	Narciclasina	Trisferidina Ismina
	Tazetina	Tazetina 3-Epimacronina 3-O-Demetiltazetinae
	Galantamina	Galantamina Sanguinina
	Hemantamina	8-O-Metilmaritidina 11-Hidroxitatina 1,2-Dihidroxitatina Hamaina

Fonte: CABEZAS et al., 2007.

TABELA 3 – Atividades biológicas dos alcaloides pertencentes à família das Amaryllidaceae.

Alcaloide	Atividade biológica
Licorina	Emético, analgésico, anti-inflamatório, estimulante respiratório, anticancerígeno, antiviral e expectorante.
Narciclasina	Atividade contra câncer de ovário e leucemia linfocítica
Tazetina	Hipotensivo e antitumoral
Galantamina	Inibidor enzimático, analgésico, anticonvulsivo, hipotensivo, citotóxico contra células tumorais
Hemantamina	Hipertensiva e citotóxica

Fonte: CABEZAS et al., 2007.

Embora os alcaloides sejam os compostos com maior importância no ponto de vista químico e farmacológico na família das Amaryllidaceae, também se encontram relatos da presença de outro grande grupo químico, conhecido como flavonoides.

No gênero *Eucharis* foi relatado a presença do flavonoide tectoridina (**FIGURA 3**) representante da classe isoflavonas, identificado nas folhas da espécie *E. x grandiflora* (MIKŠÁTKOVÁ et al., 2014).

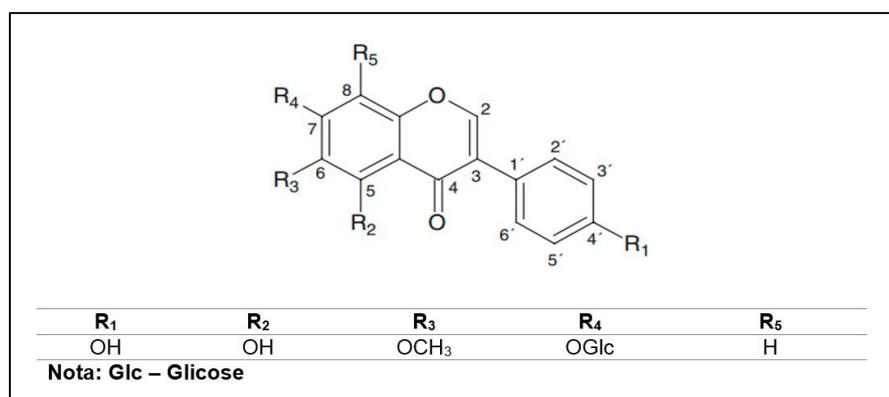


FIGURA 3 – Esqueleto representativo da isoflavona tectoridina.

Alcaloides isolados no gênero *Eucharis* x Efeitos terapêuticos tradicionais

As espécies vegetais possuem em seu metabolismo substâncias capazes de gerar proteção contra predadores e microrganismos maléficos ou

substâncias capazes de atrair insetos, no caso da polimerização das flores.

Estas substâncias, de grande importância para as espécies vegetais, são conhecidas como metabolitos secundários e, ao longo do tempo, vem sendo

amplamente estudadas para às mais diversas ações terapêuticas.

No gênero *Eucharis*, os principais metabolitos secundários, encontrados em partes subterrâneas são os alcaloides, que podem possuir diversas ações

terapêuticas ou um efeito adverso elevado, destacando-se a toxicidade.

A **TABELA 4** relaciona o uso tradicional das espécies do gênero *Eucharis* com as propriedades terapêuticas dos compostos químicos encontrados nas mesmas.

TABELA 4 – Uso tradicional x Compostos químicos e seus efeitos terapêuticos.

Espécie	Uso tradicional	Composto químico
<i>E. amazonica</i> Linden ex Planch.	Tratamento de rugas Regenerador celular Tratamento de úlceras Tratamento de manchas faciais Tratamento de acne	Alcaloide Licorina – Ação anti-inflamatória.
	Emético	Alcaloide Licorina – Ação emética.
	Tratamentos de tumores	Alcaloide Licorina – Antitumoral. Alcaloide Narciclasina – Antitumoral. Alcaloide Galantamina – Antitumoral.
<i>E. castelnaeana</i> (Baill.) J.F.Macbr.	Tratamento de erupções cutâneas	Alcaloide Licorina – Ação anti-inflamatória.
<i>E. ulei</i> Kraenzl.	Tratamento de acne Tratamento de manchas na pele	Alcaloide Licorina – Ação anti-inflamatória.
	Antidepressivo	Alcaloide Galantamina – Inibidor enzimático
	Anticoncepcivo	Possivelmente pela ação toxicológica dos alcaloides pertencentes a classe dos isoquinolínicos.
<i>E. cyaneosperma</i> Meerow	Tratamento da coqueluche Tratamento da tosse	Alcaloide Licorina – Expectorante e ação anti-inflamatória.
<i>E. x grandiflora</i> Planch. & Linden	Tratamento de ataques do coração	Alcaloide Tazetina – Atividade hipotensiva Alcaloide Hemantamina – Atividade hipotensiva
	Tratamento de erupções cutâneas	Alcaloide Licorina - Ação anti-inflamatória.
	Combate picadas de mosquitos Combate mordidas de cobra	Alcaloide Licorina - Ação anti-inflamatória.
	Tratamento da gripe	Alcaloide Licorina – Ação antiviral.

Fonte: Arquivo pessoal

Através dos dados mencionados na **TABELA 4**, observa-se que o uso tradicional terapêutico das espécies do gênero *Eucharis* está interligado com a presença dos alcaloides licorina, narciclasina, galantamina e tazetina que possuem diversas ações

terapêuticas. Mas, deve-se relatar que os compostos pertencentes a esta classe de metabolito secundário possuem elevada toxicidade, e quando utilizados de forma inadequada poderão gerar efeitos adversos, comprometendo o organismo e podendo ocasionar

patologias inesperadas, sendo estes, precursores para novos fármacos ou um perigo a saúde.

A ação terapêutica proposta pelo alcaloide licorina mencionado acima é vasta, isto se dá, pela alta concentração deste alcaloide relatada em espécies vegetais do gênero *Eucharis*, sendo que os demais alcaloides mencionados acima são encontrados em concentrações menores (ELLENHORN e BARCELOUX, 1988).

Conclusão

Os compostos químicos presentes no gênero botânico *Eucharis* possuem vasta atividade farmacológica, e quando se correlaciona o uso tradicional com estas atividades dos alcaloides, verifica-se que o uso tradicional condiz com as ações terapêuticas já descritas cientificamente, destacando-se a presença do alcaloide licorina pela sua ação anti-inflamatória, principal ação terapêutica mencionada tradicionalmente.

Contudo, deve-se salientar que a utilização indiscriminada, poderá ocasionar efeitos adversos ao esperado, pela alta toxicidade destes compostos.

O conhecimento e a utilização de espécies vegetais por populações tradicionais e nativas são vastos, transmitido de geração em geração, e a obtenção desta sabedoria, advinda destas populações, ocasiona encontrar substâncias capazes de gerar ações terapêuticas mais eficazes do que as existentes no mercado farmacêutico.

Referências

ALBUQUERQUE, U.P.; ANDRADE, C.H.L. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso Agreste do Estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil).

Interciências, Caracas, v. 27, n.7, p.335-364, 2002. ISSN: 0378-1844.

ALVARADO A. Medicinal plants of Ishpingo Botanical Garden. Amazon Plants Conservation Center. *Jatun Sacha Biological Station*. Fundación Jatun Sacha. Quito, Ecuador. 1996.

BEZERRA, D.A.C. Estudo fitoquímico, bromatológico e microbiológico de *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir et *Piptadenia stipulaceae* (Benth) Ducke. Campina Grande, PB, apresentada como dissertação de mestrado, Departamento de Zootecnia, UFCG. 2008.

BRUNETON, J. *Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas Medicinales*. 2ª ed. Zaragoza: Acribia Editorial, 1099p. 2001. ISBN 9788420009568.

CABEZAS, F.; ARGOTI, J.; MANTINEZ, S; CODINA, C; BASTIDA, J. VILADOMAT, F. - Alcaloides y actividad biológica en *Eucharis amazonica*, *E. grandiflora*, *Cliphuria subdentata* y *Crinum kunthianum*, especies colombianas de Amaryllidaceae. Universidad Tecnológica de Pereira, *Scientia et Technica*, Colombia, v.1, n. 33, p. 237-241, 2007. ISSN 0122-170.

DAHLGREN, R.M.T. A revised system of classification of the Angiosperms. In: Bergoñón, S.; Aislamiento y caracterización química de alcaloides del tipo Amaryllidaceae. *Producción de galantamina por cultivo 'in vitro' de Narcissus confusus*, apresentada como tese de doutorado, Faculdade de Farmácia, Universidade de Barcelona, 1994.

DUTILH, J.H.A.; OLIVEIRA, R.S. Amaryllidaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. RJ, 2015. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 11 de Novembro de 2015.

- ELLENHORN, M.J.; BARCELOUX, D.G. *Medicinal toxicology Diagnosis and treatment of human poisoning* (Hardcover), Elsevier, New York, 1512 p. 1988.
- HEYWOOD, V.H. *Flowering Plants of the World*. Oxford University. New York. 336p. 1993. ISBN-10: 0195210379.
- LIMA, R. A.; MAGALHÃES S.A.; DOS SANTOS, M. R. A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas na cidade de Vilhena, Rondônia. *Revista Pesquisa & Criação*, Universidade Federal de Rondônia, v. 10, n. 2, p.165-179, 2011. ISSN 1982-7857.
- MIKSATKOVA, P.; LANKOVA, P.; HUML, L.; LAPCIK, O. Isoflavonoids in the Amaryllidaceae Family. *Natural Product Research*, USA, v, 28, n.10, 690–697, 2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ODONNE, G.; VALADEAU, C.; ALBAN-CASTILLO, J.; STIEN, D.; SAUVAIN, M.; BOURDY, G. Medical ethnobotany of the Chayahuita of the Paranapura basin (Peruvian Amazon). Elsevier, *Journal of Ethnopharmacology*, USA, v. 146, n.7. p.127-53, 2013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- PACIFIC BULB SOCIETY. *Eucharis*. 2013. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em 10 de junho 2015.
- RENGIFO, S. E. L. Determinación y desarrollo de remocaspi como antimalárico y otras especies biocidas. *Informe técnico*, Programa de aprovechamiento sostenible de la biodiversidad (Instituto de Investigaciones de la Amazonia Peruana) Iquitos – Perú. 2001.
- SCHULTES, R.E.; RAFFAUT R.F. *The healing forest Medicinal and toxic plants of the Northwest Amazonia (Historical, Ethno & Economic Botany)*, 1ª ed., Dioscorides Press, Portland, OR-USA. 1990. ISBN-13: 978-0931146145.
- SILVERSTONE SOPKIN, P. A. *Los muertos vivientes: la historia natural de cuatro lirios amazónicos del suroccidente de Colombia*. Programa Editorial, Universidad del Valle, Cali, Colombia. 100p. 2011. ISBN. 9586709515.
- SOUZA, J.M.A. *Plantas medicinais utilizadas por seringueiros do projeto de assentamento extrativista São Luiz do Remanso*. São Paulo, SP: apresentada como dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Agrônômicas, UNESP. 2000.
- SUMAR, H.E.D. Inventario de recursos curativos en centros de expendio formales e informales: San Martin. *Serie: Apuntes de Medicina Tradicional* n. 87. 1998.

Efeito da administração oral de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) no desenvolvimento do Tumor Sólido de Ehrlich

Effect of oral administration of the ethanol extract of *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) in the development of Ehrlich Solid Tumor

¹GUILARDUCCI, Nathália V.; ¹ARAÚJO, Sthéfane G.; ¹PEREIRA, Adriana F.; ¹RIBEIRO, Rosy I. M. A.; ¹LIMA, Luciana A. R. S.; ²PINTO, Flávia C. H.*

¹Universidade Federal de São João Del-Rei, *Campus* Centro-Oeste Dona Lindu, MG.

²Universidade Federal de São João Del-Rei, Departamento de Ciências Naturais, *Campus* Dom Bosco MG.

*Correspondência: fcarmo3@hotmail.com

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da administração oral diária de extrato etanólico de *R. officinalis* no desenvolvimento do Tumor Sólido de Ehrlich. Camundongos Swiss foram separados em três grupos A, B e C (n=6). Os animais do grupo A (controle) ingeriram solução salina durante todo o experimento. Os animais do grupo B, a partir do 1º dia, receberam diariamente, por gavagem, uma dose de 100 mg/kg do extrato etanólico de *R. officinalis*. Os animais do grupo C iniciaram, no 21º dia, a ingestão diária desse extrato. No 21º dia, todos os camundongos foram inoculados subcutaneamente no coxim plantar esquerdo com 2 x 10⁶ células do Tumor de Ehrlich. No 42º dia, os animais foram sacrificados e suas patas foram removidas para análise histopatológica. Os resultados obtidos, através da mensuração da espessura das patas, mostraram que o grupo controle e os grupos que receberam o extrato, apresentaram o mesmo crescimento tumoral. Nas análises histopatológicas, não foram observadas diferenças na morfologia das células tumorais entre os grupos. A administração oral diária de 100 mg/kg de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* não afetou o potencial proliferativo de tumor. Outras concentrações do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* serão estudadas em experimentos futuros.

Palavras-chave: Tumor Sólido de Ehrlich. *Rosmarinus officinalis*. Atividade antitumoral. Histopatologia.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the effects of daily oral administration of ethanol extract of *R. officinalis* in the development of Ehrlich solid tumor. *Swiss* mice were divided into three groups A, B and C (n = 6). The animals

of group A (control) received saline throughout the experiment. The animals of group B, from day 1, received daily by gavage, a dose of 100 mg/kg of *R.officinalis* ethanol extract. The animals of group C, on day 21, began the daily intake of this extract. At day 21, all mice were inoculated with 2×10^6 Ehrlich tumor cells in the left footpad. On day 42, the animals were sacrificed; their footpads were measured and removed for histopathological analysis. The results showed that the control group and the groups receiving the extract, before and after tumor inoculation, presented the same tumor growth. Furthermore, the histopathological analysis showed no differences in the morphology of tumor cells between groups. The daily oral administration of 100 mg/kg ethanol extract of *Rosmarinus officinalis* did not affect the proliferative potential of tumor. Other concentrations this ethanol extract times will be studied in future experiments.

Keywords: Ehrlich solid tumor. *Rosmarinus officinalis*. Antitumor activity. Histopathology.

Introdução

O câncer é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. Os tratamentos utilizados, como os quimioterápicos e radioterápicos, têm efeitos colaterais indesejáveis e, muitas vezes, deficientes respostas terapêuticas. Portanto, há uma incessante busca por fármacos mais eficientes, que tenham baixa toxicidade e, conseqüentemente, causem o mínimo de efeitos colaterais (ZUANAZZI e MAYORGA, 2010).

A quimioprevenção do câncer é um dos métodos promissores para o controle do câncer. Nas últimas décadas, ocorreu um grande aumento no número de estudos relacionados com a atividade biológica de substâncias naturais derivadas de plantas medicinais. Em particular, a descoberta de produtos naturais com ação específica para certos tipos de tumores seria útil na quimioprevenção e na quimioterapia do câncer (RAHNAMA et al., 2014). Desta forma, há um incentivo muito grande na busca de drogas antitumorais, e as plantas são constituídas de diversos compostos farmacologicamente ativos (ZHOU e WU, 2006).

O Brasil é um país de grande biodiversidade vegetal, com inúmeras plantas sendo utilizadas por grande

parte da população, na forma de fitoterápicos e nutracêuticos (BOLIGON et al., 2008). A espécie *Rosmarinus officinalis* L., pertencente à família Lamiaceae, conhecida popularmente como alecrim, é originária da Região Mediterrânea, sendo uma planta aromática e cultivada em ambientes domésticos em muitas partes do mundo. A planta possui porte subarborescente lenhoso, ereto e pouco ramificado de até 1,5 m de altura. As folhas são lineares, coriáceas e muito aromáticas, medindo 1,5 a 4 cm de comprimento por 1 a 3 mm de espessura (LORENZI e MATOS, 2008). *Rosmarinus officinalis* apresenta grande importância econômica, sendo cultivado para utilização na indústria de alimentos, cosméticos e também para fins medicinais (CASTRO e LIMA, 2011).

Estudos fitoquímicos com a espécie *Rosmarinus officinalis* detectaram várias classes de compostos responsáveis por atividades medicinais, dentre elas a atividade antitumoral (CHEUNG e TAI, 2007; KONTOGIANNI et al., 2013). Vários estudos experimentais demonstram essa atividade antitumoral, a partir dos compostos presentes no alecrim, como: ácido carnósico, carnosol e rosmanol, e os constituintes fenólicos, como: o ácido rosmarínico, destacando o seu potencial antígeno-tóxico e antioxidante (PARMAR et al., 2011; PETIWALA et al., 2014).

Sancheti e Goyal (2007) avaliaram os efeitos do extrato metanólico de alecrim sobre a carcinogênese na pele de rato, e constataram que a administração desse extrato inibiu a iniciação tumoral. O estudo realizado por Huang e colaboradores (1994) mostrou que o carnosol, *in vivo*, inibiu a invasão de células B16/F10 de melanoma metastático em modelos animais. Rahnema e colaboradores (2014) mostraram que o carnosol, administrado durante sete dias por via intraperitoneal, em camundongos portadores de fibrossarcoma, foi capaz de causar uma supressão significativa do crescimento tumoral.

Segundo Parmar e colaboradores (2011), o carnosol representa uma classe de agente quimiopreventivo que pode ter uma importante função, modulando o processo de carcinogênese, sendo atribuído ao seu grande potencial antioxidante. O carnosol apresenta reconhecida capacidade antitumoral em diversas linhagens de células tumorais humanas, como por exemplo, em cânceres de pulmão, adenocarcinoma de mama, carcinoma hepatocelular, câncer de próstata e leucemia mielóide crônica (YESIL-CELIK TAS et al., 2010; WEI et al., 2008; TAI et al., 2012).

Portanto, a partir do provável potencial antitumoral do extrato de *Rosmarinus officinalis*, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da administração oral de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* no desenvolvimento do Tumor Sólido de Ehrlich.

Materiais e Métodos

Animais

Foram utilizados dezoito camundongos fêmeos da linhagem *Swiss*, com peso em torno de 25-30 g e idade entre três e quatro meses, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Minas Gerais (CEBIO). Durante todo o período de experimentação, os animais permaneceram no Biotério de Experimentação do Campus Centro-

Oeste Dona Lindu (CCO), da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), em Divinópolis. Os animais foram mantidos em condições ambientais padronizadas, alimentados com dieta balanceada e água *ad libitum*. Todos os procedimentos realizados neste experimento foram avaliados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFSJ – CEUA/UFSJ (Nº 25/2011).

Coleta do material vegetal

Partes aéreas da espécie *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim), em estágio adulto, foram coletadas na cidade de Carmópolis de Minas (coordenadas “-20° 32’ 44.57”, “-44° 38’ 37.09”), Minas Gerais, Brasil, entre março e abril de 2012, e uma exsicata foi depositada no Herbário do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, com o número de registro BHCB 147245, sendo identificada pelo Prof. Dr. Alexandre Salino.

Preparação e partição do extrato vegetal

Um total de 206,84 g de material vegetal fresco foi triturado e deixado em maceração por 10 dias, em etanol P.A. Após esse período, o material foi filtrado e seco em rotavapor, obtendo-se 10,56 g de extrato etanólico. As soluções para o tratamento dos animais foram obtidas pela ressuspensão desse extrato etanólico em solução salina (NaCl 0,9%).

Tratamento dos animais com extrato de *Rosmarinus officinalis*

Os animais foram separados em três grupos A, B e C. Cada grupo composto por 6 animais. Os animais do grupo A receberam, diariamente, solução salina (NaCl 0,9%), sendo, portanto o grupo controle. Os animais do grupo B, a partir do 1º dia, receberam diariamente, por gavagem, uma dose de 100 mg/kg do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis*. Os animais do grupo C, a partir do 21º dia, receberam diariamente, por gavagem, uma dose de 100 mg/kg

do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis*. O peso corporal de cada animal foi avaliado no início e no final do experimento. Todo o experimento teve uma duração de 42 dias.

Preparo e inoculação do Tumor Experimental de Ehrlich

As células do Tumor Experimental de Ehrlich (EET), um adenocarcinoma mamário, foram mantidas na forma ascítica por meio de inoculações semanais de 10^6 células por via *i.p.* em camundongos *Swiss*. Para os procedimentos experimentais, a partir de camundongos pré-inoculados, três ml do fluido ascítico foram retirados, centrifugados (3 min, 200xg) e o sobrenadante removido. As células EET foram lavadas três vezes em solução salina, contadas em câmara de Neubauer e a viabilidade determinada através do método de exclusão pelo corante azul de tripan. No 21º dia todos os camundongos foram inoculados subcutaneamente com 2×10^6 células do Tumor Experimental de Ehrlich (0,05 mL), no coxim plantar esquerdo, para o desenvolvimento do tumor sólido (OLORIS et al., 2002; PINTO et al., 2009; RIBEIRO et al., 2012).

Avaliação do crescimento tumoral

Para a avaliação da curva de crescimento tumoral foram realizadas mensurações em duplicata da espessura dorso-plantar do membro posterior esquerdo de cada animal. Essa mensuração foi realizada com o auxílio de um paquímetro digital imediatamente antes e após a inoculação do tumor, três vezes por semana, durante 21 dias. Os valores médios obtidos diariamente foram considerados como sendo o valor do crescimento tumoral do dia. Após o término do experimento, no 42º dia, os animais foram anestesiados com solução contendo xilazina (0,002 mg/mL), ketamina (50 mg/mL), e salina na proporção de 1:0,5:3, respectivamente. Cada camundongo foi anestesiado com a

administração intraperitoneal de 0,2 mL da solução anestésica descrita acima e sacrificados por deslocamento cervical. Esses animais foram necropsiados, para a coleta do coxim plantar esquerdo e dos linfonodos poplíteos esquerdos, para análise histopatológica. O material foi fixado em formol tamponado, desidratado em soluções sucessivas de álcoois e incluído em parafina. Os blocos de parafina foram seccionados em micrótomo, obtendo-se cortes de 4 μ m, que posteriormente foram corados por Hematoxilina-Eosina (HE) para avaliação qualitativa da massa tumoral, da reação inflamatória e das áreas de necrose (RIBEIRO et al., 2012). A partir das lâminas histológicas coradas por HE, foram realizadas análises semi-quantitativas das áreas de necrose, através de um analisador de imagens digital (Programa KS300; versão 2.0, da Kontron Elektronik), sendo as imagens geradas por um microscópio Zeiss Axiolab conectado a uma câmera interligada a uma placa digitalizadora no computador. Um total de cinco campos por caso/lâmina foram analisados a um aumento de 100x, sendo esses campos selecionados ao acaso.

Análise estatística

Os procedimentos estatísticos foram realizados com auxílio do Software GraphPad Prism, versão 4.0, por análise de variância (ANOVA), seguido do teste Tukey-Kramer, sendo o nível de significância de 5%. Os dados foram expressos com a média \pm erro padrão da média de seis animais por grupo (ARAÚJO et al., 2010).

Resultados e Discussão

O Tumor de Ehrlich, derivado de um adenocarcinoma mamário de camundongo, tem sido usado como modelo de tumor transplantável para investigar os efeitos antineoplásicos de muitas substâncias ou compostos (OLIVEIRA et al., 2010).

O estudo mostrou que a dose diária de 100 mg/kg do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* administrado por gavagem produziu um crescimento contínuo do tumor ao longo de todo o experimento, como avaliado através das medições da espessura do coxim plantar. Comparando-se o grupo controle

com os grupos que receberam o extrato, tanto antes da inoculação tumoral como depois, foi constatado um crescimento tumoral similar em todos os grupos ($P>0,05$). No final do experimento as medidas das patas foram: A- $4,65\pm 0,26$; B- $4,64\pm 0,64$; C- $4,99\pm 0,69$, como ilustra a **FIGURA 1**.

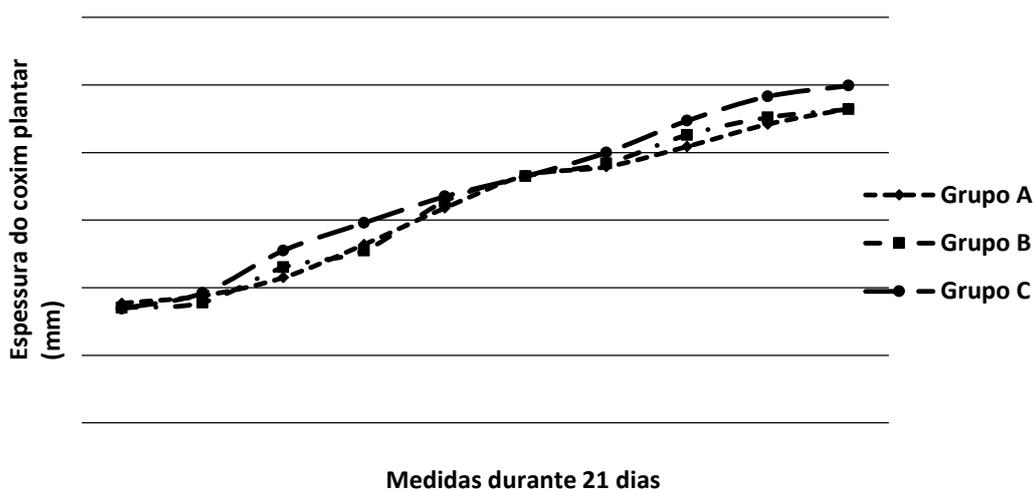


FIGURA 1. Evolução da espessura do coxim plantar (mm) do primeiro ao 21º dia após a inoculação subcutânea de 2×10^6 células do Tumor Experimental de Ehrlich. O grupo A representa os camundongos do grupo controle, o grupo B representa os camundongos que iniciaram a ingestão diária de 100 mg/kg do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis*, antes da inoculação do tumor, e o grupo C representa os camundongos que iniciaram a ingestão deste extrato, após a inoculação do tumor (ANOVA, Teste Tukey-Kramer).

Na necropsia, os tumores, independente da administração ou não do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis*, apresentaram-se semelhantes, esbranquiçados e infiltrando os tecidos adjacentes. Nas análises histopatológicas das massas tumorais dos animais do grupo A (controle) e dos grupos que receberam o extrato, tanto antes (grupo B) da inoculação tumoral como depois (grupo

C), foram observadas extensas áreas eosinofílicas e amorfas de necrose, localizadas preferencialmente na derme profunda, de aspecto granuloso e limites imprecisos, indicativo de danos celulares (**FIGURA 2A, 2B e 2C**) As análises semi-quantitativas confirmaram que os animais dos grupos A, B e C não apresentaram diferenças significativas nas áreas de necrose (**FIGURA 2D**).

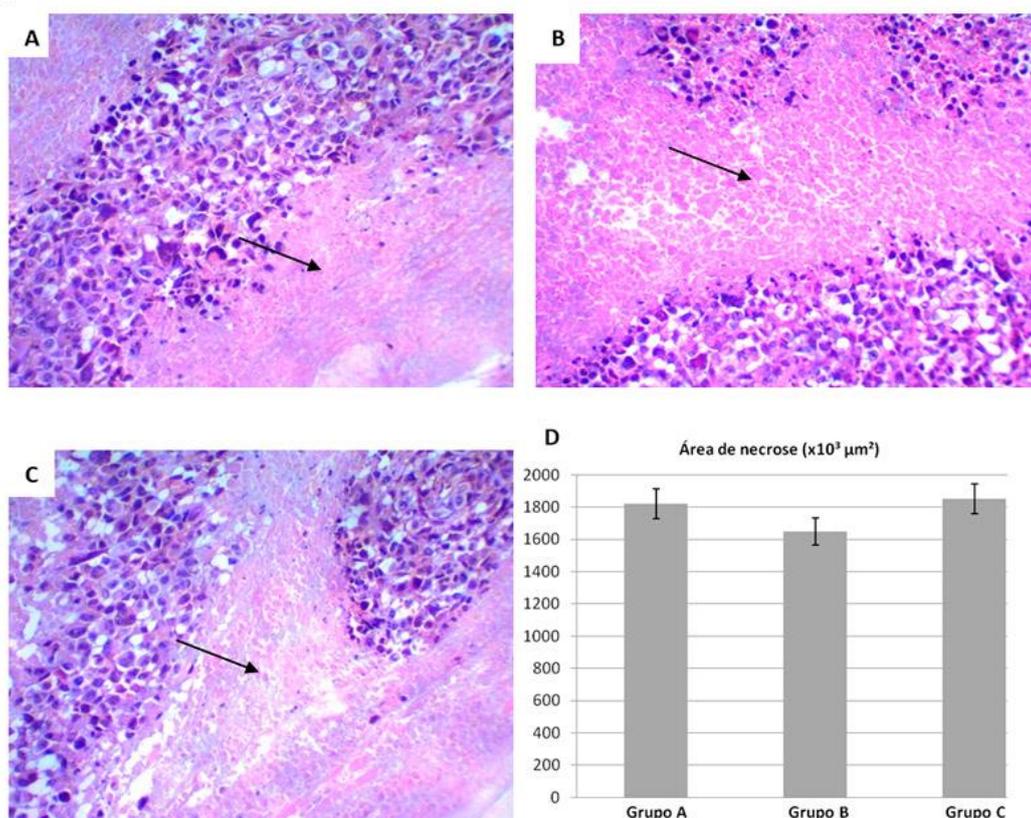


FIGURA 2. Análises histopatológicas do coxim plantar inoculado com células do Tumor Experimental de Ehrlich. Em **(A)** presença de extensas áreas eosinofílicas (seta) de necrose do grupo controle (grupo A; HE, 100x). Em **(B)** presença de extensas áreas eosinofílicas (seta) de necrose do grupo que iniciou a ingestão do extrato antes da inoculação tumoral (grupo B; HE, 100x). Em **(C)** presença de extensas áreas eosinofílicas (seta) de necrose do grupo que iniciou a ingestão do extrato depois da inoculação tumoral (grupo C; HE, 100x). Em **(D)** análise semi-quantitativa das áreas de necrose (μm^2) ($P > 0,05$; ANOVA, Teste Tukey-Kramer).

As extensas áreas de necrose estão de acordo com os dados da literatura (MULTHOFF; RADONS; VAUPEL, 2014; VAUPEL; MAYER, 2014) que relatam que a necrose está diretamente associada com progressão tumoral, aumento da agressividade e potencial metastático, o que pode culminar em pior prognóstico. As células neoplásicas malignas apresentam alta taxa de multiplicação, sendo seu crescimento rápido. O mesmo não ocorre com o estroma e os vasos sanguíneos, que se desenvolvem mais lentamente, resultando frequentemente em degenerações, necroses, hemorragias e ulcerações (PINTO et al., 2009).

As células tumorais mostraram-se à microscopia óptica uma morfologia semelhante em todos os grupos (**FIGURAS 3A, 3B e 3C**), apresentando pleomorfismo, citoplasma levemente basofílico e reduzido, núcleo oval e basofílico, com vários nucléolos evidentes e figuras de mitose, de acordo com os resultados da literatura (RIBEIRO et al., 2012). Em todos os grupos, nas áreas de intensa proliferação celular, foram observados processos inflamatórios predominantemente mononucleares, como mostra a (**FIGURA 3D**). O desenvolvimento de tumores *in vivo* está associado com processo inflamatório. A análise histológica de tumores

extraídos de humanos e animais demonstra graus variados de infiltração mononuclear, sugerindo o

recrutamento dessas células em resposta à proliferação neoplásica (DALTOÉ et al, 2010).

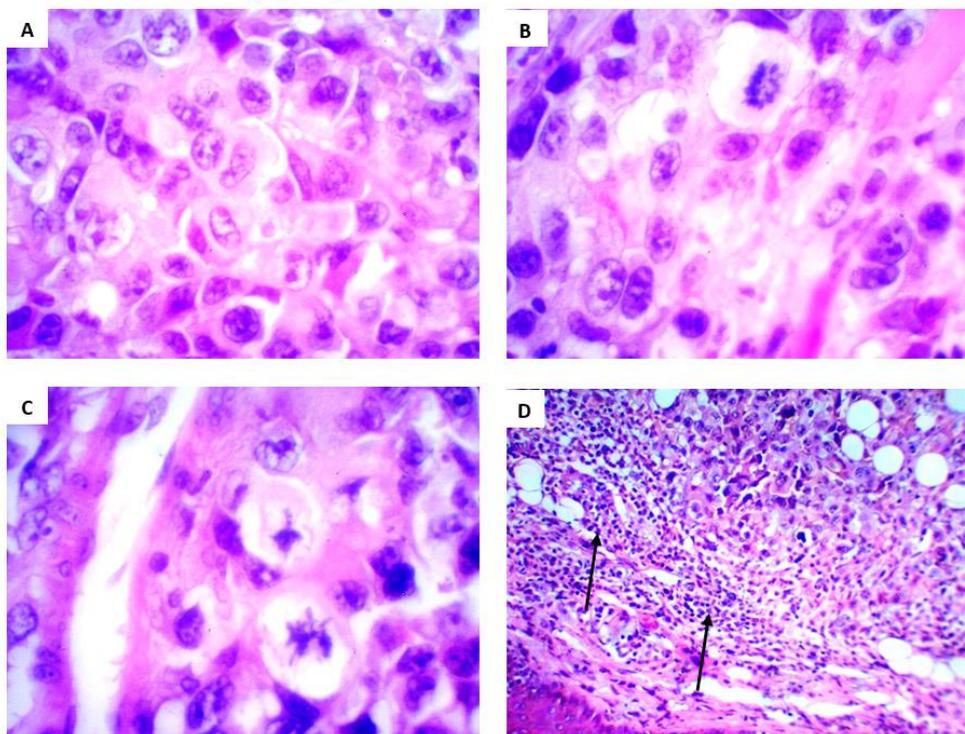


FIGURA 3. Análises histopatológicas do coxim plantar inoculado com células do Tumor Experimental de Ehrlich. Em **(A)** morfologia das células tumorais do grupo controle (grupo A; HE, 400x). Em **(B)** morfologia das células tumorais do grupo que iniciou a ingestão do extrato antes da inoculação tumoral (grupo B; HE, 400x). Em **(C)** morfologia das células tumorais do grupo que iniciou a ingestão do extrato depois da inoculação tumoral (grupo C; HE, 400x). Em **(D)** presença de infiltrado inflamatório mononuclear (setas) em torno das células tumorais (HE, 100x).

Na necropsia, os linfonodos poplíteos esquerdos, que drenavam os coxins plantares inoculados com o tumor, dos animais do grupo controle e dos grupos que receberam o extrato de *Rosmarinus officinalis*, não apresentaram aumento de volume, quando comparados com os mesmos órgãos contralaterais. As análises histopatológicas desses órgãos, não apresentaram infiltração de células tumorais, concluindo-se que não houve metástase nos órgãos linfoides analisados. Segundo Dagli e colaboradores

(1992), a ocorrência de metástases não é comum no Tumor Experimental de Ehrlich.

Segundo Afonso, Sant'ana e Mancini-Filho (2010), as propriedades antioxidantes dessa espécie têm sido atribuídas a uma variedade de isoprenoides, quinonas, diterpenos fenólicos como ácido carnósico e carnosol, ácido rosmarínico, além de antioxidantes adicionais incluindo os flavonoides e os ácidos fenólicos. Os flavonoides são conhecidos por afetar a proliferação, diferenciação e apoptose de células

cancerígenas (ARAÚJO et al., 2010). O aumento dos índices de apoptose tem sido associado à inibição do crescimento de células potencialmente oncogênicas (CAMPISI, 2005).

Estudos, em modelos animais, mostram que as substâncias presentes nos extratos de *Rosmarinus officinalis* têm demonstrado uma ação quimiopreventiva e antitumoral em várias linhagens de células como câncer de mama, fígado, próstata e câncer de pulmão (GONZÁLEZ-VALLINAS et al., 2013). As folhas do *Rosmarinus officinalis* contêm vários compostos antioxidantes. Cerca de 90% dessa atividade antioxidante pode ser atribuída ao carnosol e ao ácido carnósico (GONZALEZ-VALLINAS et al., 2014).

No presente estudo, observou-se que a administração oral diária de 100 mg/kg do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* não alterou o potencial proliferativo do tumor e o padrão histológico das células do Tumor Sólido de Ehrlich. Os resultados mostraram que a concentração utilizada não foi capaz de induzir uma supressão do crescimento tumoral. Outras concentrações do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* e a administração por via intraperitoneal serão estudadas em futuros experimentos, considerando os relatos da literatura em relação ao potencial antitumoral (antioxidante) da espécie.

Conclusão

A administração oral diária de 100 mg/kg de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* não afetou o potencial proliferativo de tumor e o padrão histológico das células tumorais. Outras concentrações do extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* e a administração por via intraperitoneal serão estudadas em futuros experimentos, considerando os relatos da literatura em relação ao potencial antitumoral (antioxidante) da espécie.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) pela bolsa concedida. Ao Prof. Dr. Alexandre Salino pela identificação do material vegetal.

Referências

AFONSO, M.S.; SANT'ANA, L.S.; MANCINI-FILHO, J. Interação entre antioxidantes naturais e espécies reativas do oxigênio nas doenças cardiovasculares: perspectivas para a contribuição do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) contribuição. *Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutri.*, São Paulo, v.35, n.1, p.129-148, 2010. ISSN 1519-8928.

ARAÚJO, M.J.A.M.; DUTRA, R.P.; COSTA, G.C.; REIS, A.S.; ASSUNÇÃO, A.K.M.; LIBÉRIO, S.A.; Márcia C. G. MACIEL, M.C.G.; SILVA, I.A.; GUERRA, R.N.M.; Maria N. S. RIBEIRO, M.N.S.; NASCIMENTO, F.R.F. Efeito do tratamento com própolis de *Scaptotrigona aff. postica* sobre o desenvolvimento do tumor de Ehrlich em camundongos. Elsevier, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v.20, n.4, p.580-587, 2010. ISSN: 1981-528X.

BOLIGON, A.A.; PIVETTA, C.R.; ATHAYDE, M.L.; LORENTZ, L.H. Atividade antioxidante de agrião (*Nasturtium officinale*) cultivado em sistema hidropônico. *Horticultura Brasileira*, Brasília, v.26, n.2, p.29-32, 2008. ISSN: S0102-0536.

CAMPISI, J. Aging, tumor suppression and cancer: high wireact! *Mechanisms of Ageing and Development*, Elsevier, USA, v.126, p.51-58, 2005. ISSN: 0047-6374.

CASTRO, R.D; LIMA, E.O. Atividade antifúngica dos óleos essenciais de sassafrás (*Ocotea odorifera*

- Vell.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) sobre o gênero *Candida*. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, Botucatu, v.8, n.1, v.13, n.2, p.203-208, 2011. ISSN: 1983-084X.
- CHEUNG, S.; TAI, J. Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary *Rosmarinus officinalis*. *Oncology Reports*, Atenas, v.17, n.6, p.1525-1531, 2007. ISSN: 1791-2431. [[PubMed](#)]
- DAGLI, M.L.Z.; SOMA, M.; GUERRA, J.L.; SALDIVA, P.H.N. Lymphatic dissemination in neoplasia: determination of nuclear volume and DNA content of primitive and regional lymphnode Ehrlich tumor cells. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, USP, São Paulo, v.29, p.267-271, 1992. ISSN: 1678-4456.
- DALTOÉ, R.D.; PAULA, A.D.; DASÍLIO, K.L.A.; MADEIRA, K.P.; SILVA, I.V.; RANGEL, L.B.A. O papel paradoxal do sistema imune no câncer de ovário. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, UNESC, Florianópolis, v.39, n.2, p.87-92, 2010. ISSN: 0004-2773.
- GONZALEZ-VALLINAS, M.; MOLINA, S.; VICENTE, G.; de la CUEVA, A.; VARGAS, T.; SANTOYO, S.; GARCIA-RISCO, M.R.; FORNARI, T.; REGLERO, G.; RAMIREZ, A. Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells. *Pharmacological Research*, Elsevier, USA, v.72, p.61-68, 2013. ISSN: 1043-6618.
- GONZALEZ-VALLINAS, M.; MOLINA, S.; VICENTE, G.; ZARZA, V.; MARTIN-HERNÁNDEZ, R.; GARCIA-RISCO, M.R.; FORNARI, T.; REGLERO, G.; MOLINA, A.R. Expression of microRNA-15b and the glycosyltransferase GCNT3 correlates with antitumor efficacy of Rosemary diterpenes in colon and pancreatic cancer. *Plos One*, San Francisco, v.9, n.6, p.1-10, 2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- HUANG, H.O.; HO, C.; WANG, Z.Y.; FERRARO, T.; LOU, Y.; STAUBER, K.; MA, W.; GEORGIADIS, C.; LASKIN, J.D.; CONNEY, A.H. Inhibition of skin tumorigenesis by rosemary and its constituents carnosol and ursolic acid. *Cancer Research*, AACR, USA, v.54, p.701-708, 1994. ISSN: 1538-7445.
- KONTOGIANNI, V.G.; TOMIC, G.; NIKOLIC, I.; NERANTZAKI, A.A.; SAYYAD, N.; STOSIC-GRUJIC, S.; STOJANOVIC, I.; GEROTHANASSIS, I.P.; TZAKOS, A.G. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chemistry*, Elsevier, USA, v.136, p.120-129, 2013. ISSN: 0308-8146.
- LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. *Plantas medicinais do Brasil Nativas e Exóticas*. 2ª ed. Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda., Jardim Botânico, Nova Odessa, 544p. 2008.
- MULTHOFF, G.; RADONS, J.; VAUPEL, P. Critical role of aberrant angiogenesis in the development of tumor hypoxia and associated radio resistance. *Cancers (Basel)*, Beijing, China, v.6, n.2, p. 813-828. 2014. ISSN 2072-6694. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- OLIVEIRA, L.P.; PINHEIRO, R.C.; VIEIRA, M.S.; PAULA, J.R.; BARA, M.T.F.; VALADARES, M.C. Atividade citotóxica e antiangiogênica de *Punica granatum* L., Punicaceae. Elsevier, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v.20, n.2, p.201-207, 2010. ISSN: 1981-528X.
- OLORIS, S.C.S.; DAGLI, M.L.Z.; GUERRA, J.L. Effect of β -carotene on the development of the solid Ehrlich tumor in mice. Elsevier, *Life Sciences*, USA, v.71, p.717-724, 2002. ISSN: 0024-3205.
- PARMAR, J.; SHARMA, P.; VERMA, P.; SHARMA, P.; GOYAL, P.K. *Anti-tumor and Anti-oxidative*

- Activity of Rosmarinus officinalis in Dimethyl Benz (a) Anthracene Induced Skin Carcinogenesis in Mice.* Science PG, *American Journal of Biomedical Sciences*, New York, v.3, n.3, p.199-209, 2011. ISSN: 2330-880X.
- PETIWALA, S.M.; BERHE, S.; LI, G.; PUTHENVEETIL, A.G.; RAHMAN, O.; NONN, L.; JOHNSON, J.J. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) Extract Modulates CHOP/GADD153 to Promote Androgen Receptor Degradation and Decreases Xenograft Tumor Growth. *Plos One*, San Francisco, v.9, n.3, p.1-13, 2014. [[CrossRef](#)].
- PINTO, F.C.H.; MENEZES, G.B.; MOURA, S.A.; CASSALI, G.D.; TEIXEIRA, M.M.; CARA, D.C. Induction of apoptosis in tumor cells as a mechanism of tumor growth reduction in allergic mice. Elsevier, *Pathology Research Practice*, USA, v.205, p.559-567, 2009. ISSN: 0344-0338.
- RAHNAMA, M.; MAHMOUDI, M.; ZAMANI TAGHIZADEH RABE, S; BALALI-MOOD, M.; KARIMI, G.; TABASI, N.; RIAHI-ZANJANI, B. Evaluation of anti-cancer and immunomodulatory effects of carnosol in a Balb/c WEHI-164 fibrosarcoma model. Taylor & Francis Group, *Journal of Immunotoxicology*, USA, v.16, p.1-8, 2014. ISSN: 1547-6901. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- RIBEIRO, A.F.C.; TELLES, T.C.; FERRAZ, V.P.; SOUZA-FAGUNDES, E.M.; CASSALI, G.D.; CARVALHO, A.T.; MELO, M.M. Effect of Arrabidaea chica extracts on the Ehrlich solid tumor development. Elsevier, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v.22, n.2, p.364-373, 2012. ISSN: 1981-528X.
- SANCHETI, G.; GOYAL, P.K. Effect of *Rosmarinus officinalis* on DMBA-induced mouse skin tumorigenesis: A preliminary study. *Pharmacology online*, Jaipur, Índia, v.1, p. 545-556. 2007.
- TAI, J.; CHEUNG, S.; WU, M.; HASMAN, D. Antiproliferation effect of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on human ovarian cancer cells in vitro. Elsevier, *Phytomedicine*, USA, v.19, n.5, p.436-443, 2012. ISSN: 0944-7113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- VAUPEL, P.; MAYER, A. Hypoxia in tumors: pathogenesis-related classification, characterization of hypoxia subtypes, and associated biological and clinical implications. Springer, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, USA, v.812, p.19-24, 2014. ISSN: 0065-2598. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- WEI, F.X.; LIU, J.X.; WANG, L.; LI, H.Z.; LUO, J.B. Expression of bcl-2 and bax genes in the liver cancer cell line HepG2 after apoptosis induced by essential oils from *Rosmarinus officinalis*. *SJR, Zhong Yao Cai*, China, v.31, n.6, p.877- 879. 2008. [[PubMed](#)]
- YESIL-CELIK TAS, O.; SEVIMLI, C.; BEDIR, E.; VARDAR-SUKAN, F. Inhibitory Effects of Rosemary Extracts, Carnosic Acid and Rosmarinic Acid on the Growth of Various Human Cancer Cell Lines. Springer, *Plant Foods for Human Nutrition*, USA, v.65, n.2, p.158-163, 2010. ISSN: 1573-9104.
- ZHOU, L.G.; WU, J.Y. Development and application of medicinal plant tissue cultures for production of drugs and herbal medicinal in China. Royal Society of Chemistry, *National Product Report*, USA, v.23, p.789–810, 2006. [[PubMed](#)]
- ZUANAZZI, J.A.S.; MAYORGA, P. Fitoprodutos e desenvolvimento econômico. SBQ, *Química Nova*, São Paulo, v.33, n.6, p.1421-1428, 2010. ISSN 0100-4042.

Perfil físico-químico e atividade antioxidante do cálice da espécie *Hibiscus sabdariffa* L. a partir do extrato aquoso e alcoólico obtidos por infusão e decocto

Physical-chemical profile and antioxidant activity of the calyx of the species *Hibiscus sabdariffa* L. from the aqueous and alcoholic extract obtained by infusion and decoction

¹SOBOTA, Jociane de Fátima; ¹PINHO, Marcela G.; ¹OLIVEIRA, Vinícius B.*

¹Centro Universitário Campos de Andrade.

*Correspondência: vinicius.bednarczuk@hotmail.com

Resumo

O chá vem sendo uma das bebidas mais consumidas por grande parte da população mundial, sendo alvo de diversas pesquisas por suas propriedades terapêuticas. Comercializada pelo nome popular de Hibisco, a droga vegetal *Hibiscus sabdariffa* L. é uma espécie que tem sido atrativo de diversos pesquisadores em varias áreas. Atualmente, é utilizada como alimento humano, aromatizante, para artesanato e ornamentação. Além disso, por ter em sua composição substâncias com ação antioxidante, sua utilização na área da saúde vem sendo explorada. O objetivo deste trabalho foi determinar o perfil físico-químico do chá de *H. sabdariffa* L., os teores de polifenóis e flavonoides, e a atividade antioxidante da espécie *H. sabdariffa* L. a partir do extrato aquoso e alcoólico obtidos por infusão ou decoção. Os resultados demonstram que os parâmetros físicos de qualidade encontram-se dentro dos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. Diante das amostras analisadas foi possível verificar que todos os extratos apresentaram teor de flavonoides e polifenóis. Entretanto, houve diferenças entre os solventes utilizados, o que já era esperado pela diferença de polaridade entre ambos. Conclui-se que o melhor método de extração, por obter a melhor atividade antioxidante e maiores concentrações de polifenóis e flavonoides, é o extrato obtido por decoção.

Palavras-chave: *Hibiscus sabdariffa* L. Chás medicinais. Controle de qualidade. Antioxidante.

Abstract

Tea has been one of the most consumed beverages for much of the world's population, the target of several studies for its therapeutic properties. Marketed by the popular name of hibiscus plant drug *Hibiscus sabdariffa* L. is a species that has been attractive to many researchers in various areas. Currently, it is used as food, flavoring, Craft and ornamentation. In addition, having in its composition substances with antioxidant activity, their use in health has been explored. The objective of this study was to determine the physical and chemical profile of *H. sabdariffa* L. tea, the levels of polyphenols and flavonoids, and antioxidant activity of the species *H. sabdariffa* L. from the aqueous and alcoholic extract obtained by infusion or decoction. The results demonstrate that the physical quality parameters are within established by the Brazilian Pharmacopoeia. In the face of the samples was verified that all extracts showed flavonoid and polyphenol content. However, there were differences between the solvents used, which was expected by the difference in polarity between them. It is concluded that the best method of extraction to obtain the best antioxidant activity and higher concentrations of polyphenols and flavonoids is the extract from the decoction.

Keywords: *Hibiscus sabdariffa* L. Medicinal teas. Quality control. Antioxidant.

Introdução

Com relatos que datam o século 1500 A.C. na China, sobre o uso da espécie *Camellia sinensis* na forma de chá, as infusões e decocções são considerados uma das bebidas mais antigas e mais consumidas no mundo (MORAIS, et al., 2009). O crescimento expansivo atualmente deve-se a diversos estudos que vêm sendo realizados sobre a capacidade antioxidante e seus efeitos benéficos a saúde (ABREU, 2013).

As espécies vegetais vêm sendo alvo de diversas pesquisas na área química e farmacológica, pois os vegetais produzem uma grande variabilidade de metabólitos secundários, que podem vir a ser benéficos ou maléficos para o organismo humano (ZUCHETTO, 2014).

De acordo com Bara e colaboradores (2006), para que a qualidade do chá seja avaliada positivamente, é fundamental saber a procedência do material vegetal, quantificar a matéria seca do produto, o teor

de substâncias ativas, realizar a determinação do teor de umidade, determinação de cinzas, pesquisa de material estranho orgânico e inorgânico. A perda de qualidade de um vegetal está diretamente ligada ao mau processamento da matéria prima, desencadeando a proliferação de microrganismos, contaminação por fungos, a perda dos princípios ativos, causando danos à saúde do consumidor (GOMES, ELPO e NEGRELLE, 2007).

Conhecido popularmente como hibisco, hibiscus, rosela, groselha, azedinha, a espécie *Hibiscus sabdariffa* L. é uma importante planta pertence à classe das Dicotiledôneas, família das Malváceas e gênero *Hibiscus* (EMBRAPA, 2010). Originária da Índia, do Sudão e da Malásia, sendo posteriormente levado para a África, Sudeste da Ásia e América central. No Brasil, foi trazida pelos africanos, através do tráfico de escravos (MACIEL et al., 2012). O hibisco é uma planta herbácea anual de clima seco, comum em região montanhosa subtropical, podendo chegar até 1,5m de altura, de caule arroxeadado, folhas alternas verde-arroxeadas,

flores solitárias, amarelas, axilares, que duram um dia, produz frutos vermelhos do tipo cápsula (SÁYAGO et al., 2007).

As partes mais usadas normalmente são as folhas e os cálices, estes caracterizadas por uma coloração avermelhada e um sabor ácido adstringente, atraindo a atenção das indústrias de alimentos e farmacêuticas (EMBRAPA, 2010). Experimentos com o extrato aquoso dos cálices são numerosos, e revelam-se eficazes como medicamento principalmente contra distúrbios de hipertensão, diurético, para tratamento de desordem gastrointestinal e infecções hepáticas (VIZZOTTO e PEREIRA, 2008). Entretanto, o consumo em altas doses pode elevar a atividade de algumas enzimas no plasma (MACIEL et al., 2012).

A sua composição apresenta polifenóis, flavonoides, antocianinas e também é rico em vitamina C (NUNES, THOMAS e LIMA, 2014). Estudos mostram benefícios às pessoas que consomem o *H. sabdariffa* L. em sua rotina, pelo alto teor de substâncias com caráter antioxidante encontrado na sua composição (LIN et al., 2007).

O consumo de antioxidantes naturais, como os compostos fenólicos, presentes na maioria das plantas, inibe a formação de radicais livres, e tem sido associado a uma menor incidência de doenças relacionadas com o estresse oxidativo, este podendo intensificar o risco para o desenvolvimento de várias doenças (FIRMINO, 2011; OLIVEIRA, et al., 2015). A ação antioxidante dos componentes ativos depende da estrutura química e da concentração dos fitos constituintes, uma vez que são influenciados por fatores genéticos, adubação e condições ambientais, além do grau de maturação e variedade da planta (RAMOS, et al., 2011).

O uso de *H. sabdariffa* L. na forma de chá tem como finalidade terapêutica, ação diurética, laxante, no

controle da hipertensão e no combate ao estresse, pela grande quantidade de compostos antioxidantes que a planta apresenta (MONROY-ORTIZ e CASTILLO-ESPANA, 2007).

O chá do cálice de hibisco é muito consumido pela população em geral por possuir propriedades terapêuticas. Seus efeitos fisiológicos comprovados, pelos constituintes químicos presentes na espécie vegetal, são benéficos à saúde, se tornando no modelo de saúde atual uma alternativa terapêutica natural. Nesse sentido, em função da necessidade de parâmetros que auxiliem no controle de qualidade de drogas vegetais, objetivou-se estudar o perfil físico-químico e a atividade antioxidante da espécie vegetal *H. sabdariffa* L..

Materiais e Métodos

Material vegetal

Foram utilizados cálices da espécie *H. sabdariffa* L. do fabricante Chamel® situado na cidade de Campo Largo – PR, esta marca é encontrada em diversas farmácias e estabelecimentos de produtos naturais na região de Curitiba – PR. Os lotes utilizados foram 0690, 0742 e 0758. Todas as matérias primas utilizadas vem embaladas em saco plástico, com descrição da forma de preparo, nome da espécie, lote e data de validade. Foi realizada uma pesquisa de campo em 100 farmácias localizadas na região de Curitiba com o objetivo de verificar qual a marca mais comercializada na região, diante dos dados coletados foi verificado que 95% trabalham com a marca do fabricante mencionado neste trabalho de pesquisa realizado.

Análise física do material vegetal

Para análise física do material vegetal foram realizados ensaios com análise macroscópica, teor de umidade e teor de cinzas totais, tendo como

finalidade verificar a pureza e a qualidade do vegetal. Todos os ensaios foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010).

OBTENÇÃO DOS EXTRATOS LÍQUIDOS

Extração por decocção

Para obtenção dos extratos por decocção aquosa e etanólica (96° GL) foram pesados 5g da droga vegetal, colocado em um béquer com 200mL do respectivo solvente extrator, e levado em banho-maria por 15 minutos em ebulição. Após o resfriamento o extrato foi filtrado para retirar os resíduos vegetais. Todos os extratos foram feitos em triplicata para cada solvente (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Extração por infusão

Para obtenção dos extratos por infusão aquosa e etanólica (96° GL), foram pesados 5g da droga vegetal e colocado em um béquer, onde foram acrescentados 200mL do respectivo solvente extrator a 80°C, deixando descansar por 15 minutos tampados. Após o descanso o líquido resultante foi coado. O procedimento foi feito em triplicata para cada solvente (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

ANÁLISE DOS EXTRATOS VEGETAIS

Rendimento do extrato

Utilizando béqueres de massa conhecida, foi determinado o teor de sólidos a partir dos extratos. Foram levadas à secura total em estufa a 60°C, resultando no teor de sólidos totais em 200mL do solvente extrator ($g \cdot 200 \text{ mL}^{-1}$), igualado a massa dos extratos secos nos béqueres pela diferença dos béqueres vazios, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010).

Análise de pH

Com um aparelho de determinação de pH, marca Noxtron e modelo Nox-68, foram aferidos os extratos, feitos em triplicata, até geração da leitura pelo equipamento, este converte o valor de potencial do eletrodo em unidades de pH diretamente (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Análise fitoquímica por CCD

Para análise fitoquímica por cromatografia por camada delgada (CCD) foi utilizado cromatoplasca de sílica gel da marca Merck®. Para o processo de eluição, os constituintes químicos do extrato foram utilizadas as metodologias já conhecidas para cada grupo. Foi analisada a presença de alcaloides utilizando Reativo de Dragendorf (OLIVEIRA et al., 2014), cumarinas com NaOH 0,1mol (AMARAL et al., 2009), esteroides e triterpenos com Vanilina Fosfórica (CARVALHO, 2001), flavonoides com NEU (FERNANDES et al., 2015) e taninos com FeCl₃ (SOUZA et al., 2014).

Perfil dos extratos vegetais por CLAE-DAD

Os extratos brutos foram diluídos em metanol a uma concentração de $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ e submetidos à análise por HPLC Merck Hitachi – Elite Lachrom, com detector diodo (DAD) em 282nm e 326nm, coluna XTerra® RP18 5 μm , 4,6x250 mm, volume de injeção de 20 μL , fluxo 1 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Como fase móvel foi utilizada gradiente de concentração o sistema H₂O: H₃PO₄ a 0,1% (A) e MeOH (B) na seguinte programação: 1-45 minutos, iniciando com 10% de fase B e finalizando em 45 minutos com 100% de fase B. O MeOH utilizado foi grau HPLC (TEDIA) e a água MilliQ.

Doseamento de polifenóis totais

Para determinação do teor de fenólicos totais, os extratos brutos foram diluídos em metanol (1000

$\mu\text{g.mL}^{-1}$), e adicionados 0,2 mL das amostras em tubo de ensaio e este completado para 3,2 mL com água destilada, após total solubilização foi adicionado 0,2 mL de reativo de Folin-Ciocalteu novamente homogeneizado e adicionado 0,4 mL de carbonato de sódio a 10%, agitado e depois 30 minutos de repouso em temperatura ambiente (SLINKARD e SINGLETON, 1977). Após este período foram realizadas as leituras em espectrofotômetro a 760 nm utilizando curva de calibração de ácido gálico nas concentrações de 2,5 a 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ com 8 pontos de concentração como padrão. Os teores de fenólicos totais foram determinados em miliequivalente de ácido gálico (mEqG) por grama de extrato bruto, utilizando a seguinte equação com base na curva de calibração: $y = 0,0392 x - 0,0583$, $R^2=0,9964$.

Doseamento de flavonoides totais

Os extratos brutos diluídos em metanol (1000,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) foram adicionados a 2,0 ml de AlCl_3 2%, e o volume da amostra foi completado para 2,0 mL. Após 60 minutos, foram realizadas as leituras em espectrofotômetro a 420 nm utilizando curva de calibração de quercetina nas concentrações de 5 a 30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ com 6 pontos de concentração como padrão. As leituras foram realizadas em triplicata (CHANG et al., 2002). Os teores de flavonoides totais foram determinados em miliequivalente de quercetina (mEqQ) por grama de extrato bruto, utilizando a seguinte equação com base na curva de calibração: $y = 0,0314 x - 0,0164$, $R^2=0,9996$.

Avaliação da atividade antioxidante pela redução do radical DPPH

O potencial de redução do radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) dos extratos foi analisado espectrofotometricamente a 518 nm (MENSOR et al., 2001). Foram preparadas soluções metanólicas de cada extrato bruto nas concentrações de 5,0 a 65,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, e para o padrão vitamina C de 2 a 8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

1. Destas soluções, 2,5 mL foram adicionados a 1,0 mL de uma solução metanólica de DPPH na concentração de 0,03 mmol.mL^{-1} . Como controle negativo foi utilizado 2,5 mL de metanol e 1,00 mL da solução de DPPH. Após 30 minutos de incubação à temperatura ambiente, protegido da luz, a redução do radical livre DPPH foi mensurada. A determinação da IC50 (Concentração Inibitória de 50%) foi obtida por regressão linear dos pontos plotados graficamente e através da equação da reta obtido os valores de IC50.

Análise estatística

Todas as amostras foram analisadas em triplicata e os resultados expressos em média \pm desvio padrão (DP). Os cálculos foram realizados no software Microsoft Office Excel 2010.

Resultados e Discussão

Através da análise macroscópica foi avaliado que a droga em estudo é isenta de fungos, de insetos e de outras contaminações de origem animal, não sendo observado nenhum tipo de material estranho. Então, podendo ser classificada livre de impurezas de natureza minerais ou orgânicas.

A partir das metodologias farmacopeicas descritas, os valores obtidos como parâmetros físicos para a amostra dos cálices de *H. sabdariffa L* seguem demonstrados na **TABELA 1**.

TABELA 1. Parâmetros Físicos da espécie vegetal *Hibiscus sabdariffa L*.

Parâmetros de Qualidade	Resultados obtidos \pm DP
Umidade (%)	12,90 \pm 0,25
Cinzas (%)	9,27 \pm 0,74
Densidade (g.mL^{-1})	0,15 \pm 0,01

A Considerável perda nos níveis dos bioativos e da capacidade antioxidante dos alimentos, podem ocorrer por causa de longos períodos de armazenamento (NUNES, THOMAS e LIMA, 2014). Adicionalmente, a degradação de compostos por secagem excessiva ou ineficiente, que faz com que o material permaneça úmido, são outros fatores que podem influenciar na obtenção de compostos bioativos e antioxidantes (SIMÕES et al, 1999). A finalidade da secagem é impedir reações de hidrólise e contaminação microbiana, além de reduzir volume e peso facilitando a moagem do material (SIMÕES et al, 2007). A perda por dessecação do cálice de *H. sabdariffa* L. (TABELA 1) apresentou um teor de umidade de 12,90% ± 0,25%, sendo o resultado adequado para drogas vegetais de acordo com a Farmacopeia Brasileira, que estipula valores abaixo de 14%.

A determinação de teor de cinzas totais permite a verificação de impurezas inorgânicas não voláteis na droga vegetal como metais pesados, sendo importante esta determinação para o controle de qualidade da droga vegetal (BRASIL, 2010). Os valores encontrados na TABELA 1 de 9,27% ± 0,74 encontram-se dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira.

Mais comumente os chás são preparados pelos métodos de decocto e infusão utilizando o material vegetal dessecado. Os rendimentos obtidos dos preparos dos chás com o respectivo pH podem ser observados na TABELA 2.

TABELA 2. Avaliação dos Extratos do *Hibiscus sabdariffa* L.

Extrato	Rendimento (g.200mL ⁻¹) ± DP	pH
Infusão Alcoólica	0,95 ± 0,11	2,46
Infusão Aquosa	2,51 ± 0,16	2,0
Decocto Alcoólico	0,78 ± 0,05	2,6
Decocto Aquoso	2,31 ± 0,14	1,8

Afim de parâmetros de comparação, observamos na TABELA 2 que os extratos aquosos tiveram rendimentos maiores e resultaram na presença de aproximadamente 1g de matéria insolúvel em solvente orgânico, este foi considerado como sendo a pectina, por apresentar alta solubilidade em água e ser insolúvel em solventes orgânicos, esta a razão entre a diferença no rendimento dos extratos aquosos e alcoólicos. De acordo com Souza e colaboradores (2014) o *H. sabdariffa* L. possuem significativo teor de pectina total. A pectina é classificada como oligossacarídeos e polissacarídeos, destacada pela fitoquímica por ter em sua constituição o ácido galacturônico. Os índices de pectina total são importantes para a conservação da fruta em pós-colheita, visto que as pectinas influenciam a textura do material vegetal.

Analisando a TABELA 2 é possível verificar também que os extratos obtidos por infusão obtiveram um rendimento maior em ambos os solventes utilizados, com variação de 8,65% nos extratos aquosos e 21,79% nos extratos alcoólicos. Alguns estudos demonstram que o aumento da temperatura favorece a redução de substâncias ácidas, como o ácido ascórbico que também está presente no hibisco, podendo, esta redução, ser por oxidação enzimática e em temperaturas acima de 60°C a oxidação ocorre pelo próprio calor (JAWAHEER, GOBURDHUN e RUGGOO, 2003).

O valor de pH é convencionalmente usado para determinar a concentração de íon hidrogênio da solução (BRASIL, 2010). Os resultados obtidos na TABELA 2 mostram que os extratos de *H. sabdariffa* L. analisados estão entre 1,8 e 2,6, valores considerados ácidos. No entanto, extratos alcóolicos se mostraram menos ácidos que os extratos aquosos.

Os resultados da avaliação fitoquímica dos extratos do cálice do *H. sabdariffa* L. feitos pela técnica cromatográfica CCD apontaram durante o processo

de eluição, os constituintes químicos do extrato separados por diferença de polaridade onde revelaram a presença de cumarina e flavonoides.

Os valores obtidos dos extratos aquoso e alcoólico, feitos a partir do preparo de chá do cálice do hibisco foram similares, mostrando que ambos são fontes

dos mesmos constituintes. A ação antioxidante, associado ao consumo de chá tem sido atribuída pelas elevadas concentrações de compostos fenólicos assim descritos por Nunes, Thomas e Lima (2014) e justifica-se pelos resultados obtidos das substâncias reveladas no **QUADRO 1**.

QUADRO 1. Avaliação Fitoquímica dos Extratos do *Hibiscus sabdariffa L.*

Extratos	Alcaloides	Cumarinas	Esteroides	Flavonoides	Taninos
Infusão Alcoólica	-	+	-	+	-
Infusão Aquosa	-	+	-	+	-
Decocto Alcoólico	-	+	-	+	-
Decocto Aquoso	-	+	-	+	-

Com emprego da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), que tem capacidade de realizar separações de uma grande quantidade de compostos presentes em amostras com alta resolução, foi possível analisar os extratos aquosos de *H. sabdariffa L.*

Através do cromatograma representado na **FIGURA 1** é possível verificar dos extratos aquosos o perfil do ultravioleta dos picos principais que correspondem a substâncias de caráter ácido. O pico cromatográfico 1 apresenta maior banda de absorção em 282nm, com perfil de ultravioleta característico de substâncias ácidas. Sabe-se que o ácido hibiscus, ácido hidroxicitrico e ácido cítrico estão presentes em alta quantidade nos cálices de hibisco (LINARES et al., 2015), indicando estes ácidos como possíveis constituintes do pico cromatográfico 1. Observa-se também que a intensidade do pico 1 no método por infusão é maior que no método por decoção, mostrando que este método favorece a extração destas substâncias.

O pico cromatográfico 2 demonstra perfil de ultravioleta da substância química denominado ácido clorogênico, e esta, quando comparada aos padrões presentes na base de dados do equipamento, demonstrou uma similaridade acima de 0,99. Alguns estudos já relataram a presença de ácido clorogênico nos extratos obtidos de hibisco (MERCADO - MERCADO et al., 2015).

A - Decocto Aquoso em 282nm, B - Decocto Aquoso em 326nm, C - Infusão Aquosa em 282nm, D - Infusão Aquosa em 326nm, 1 – Espectro de UV dos picos cromatográficos 1, 2 – Espectro de UV dos picos cromatográficos 2, Hit 3 – Comparação com espectro de UV do ácido clorogênico.

De acordo com a **FIGURA 2**, o pico cromatográfico 3 foi observado em maior concentração na extração aquosa por decoção possui perfil de ultravioleta característico de flavonoide, porém não foi possível identificar qual o flavonoide. Estudos com extratos de hibisco identificaram a presença de flavonoides glicosilados derivados da quercetina e kaempferol (LINARES et al., 2015; MERCADO - MERCADO et al., 2015).

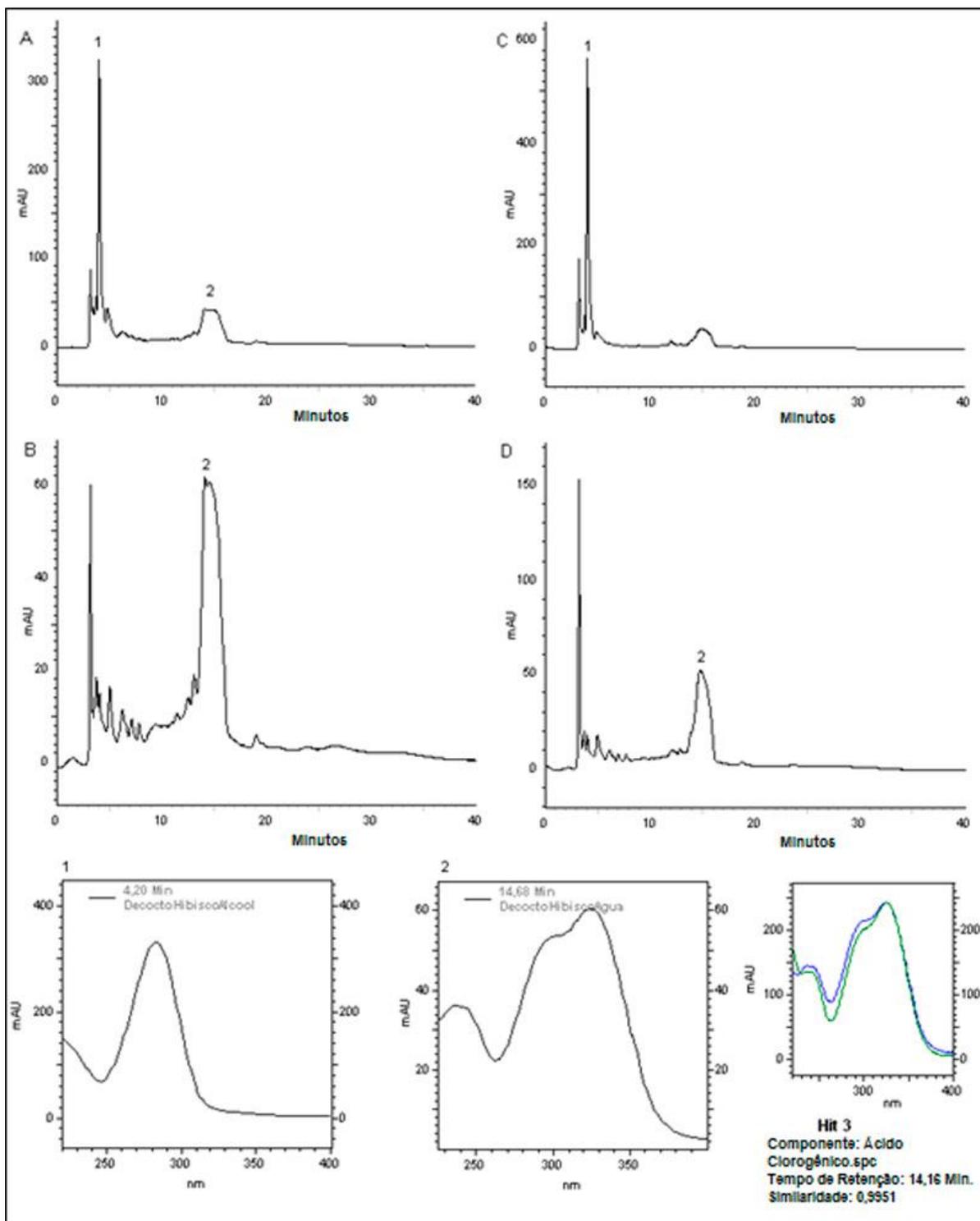


FIGURA 1. Cromatograma dos extratos aquosos obtidos por decocto e infusão.

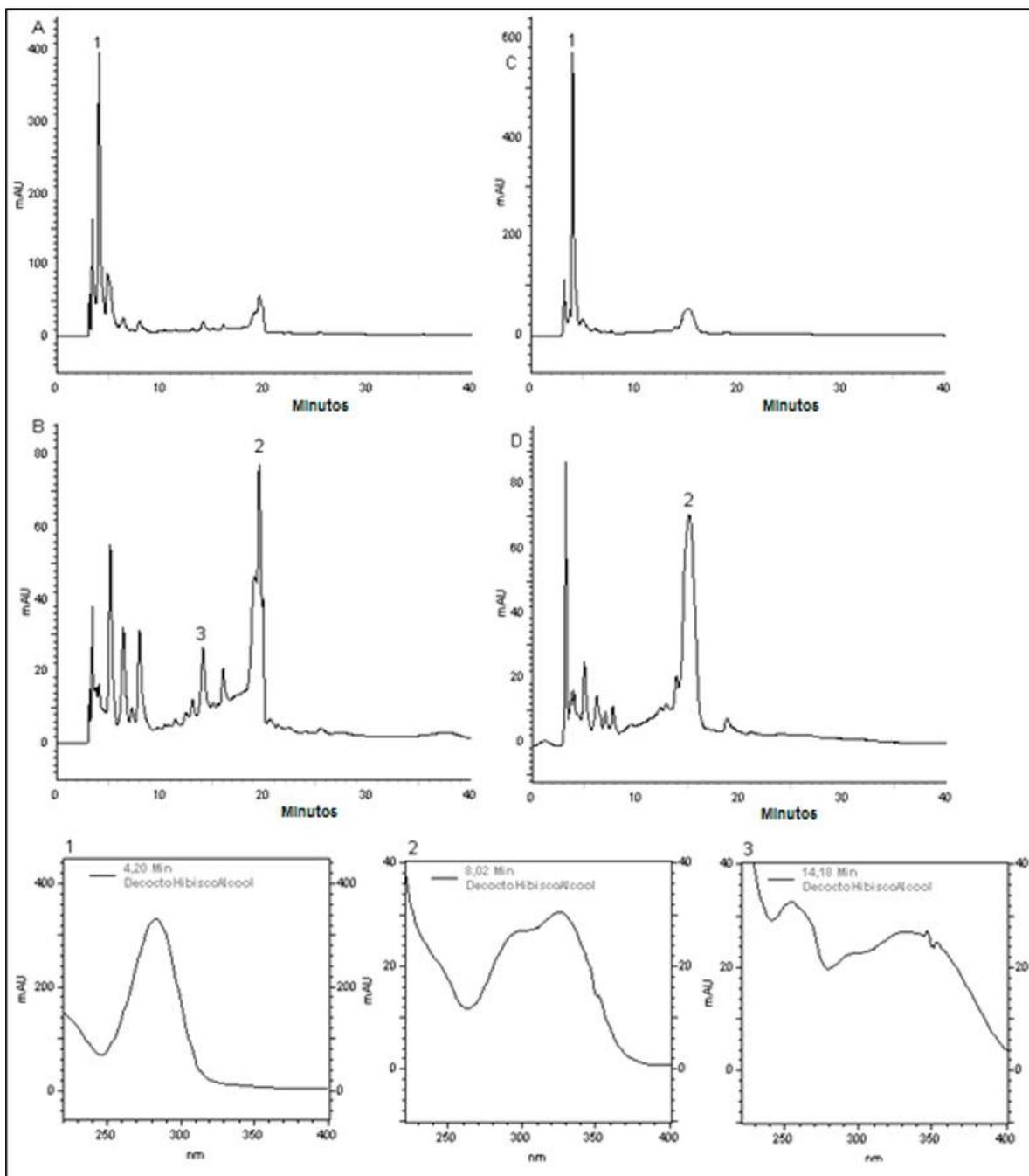


FIGURA 2. Cromatograma dos extratos alcoólico obtidos por decocto e infusão.

A - Decocto Alcoólico em 282nm, B - Decocto Alcoólico em 326nm, C - Infusão Alcoólica em 282nm, D - Infusão Alcoólica em 326nm. 1 – Espectro de UV dos picos cromatográficos 1, 2 – Espectro de

UV dos picos cromatográficos 2, 3 – Espectro de UV dos picos cromatográficos 3.

Na **FIGURA 2** podemos observar o cromatograma dos extratos alcoólicos obtidos por decocção e

infusão nos mesmos comprimentos de onda utilizados nos cromatogramas da **FIGURA 1**. Nos cromatogramas observamos os mesmos picos cromatográficos verificados na **FIGURA 2**, porém no método por decoção em 326nm é possível verificar um aumento de picos cromatográficos entre 5 a 10 minutos não observados na **FIGURA 1** com tanta intensidade. Verifica-se também, neste mesmo cromatograma, o pico cromatográfico 3 da mesma maneira que na **FIGURA 1**.

Através das análises realizadas nos cromatogramas aquosos e alcoólicos, obtidos pelos métodos de infusão e decoção, verificamos que os extratos apresentam certa similaridade, porém os extratos obtidos por decoção apresentam uma maior diversidade de substâncias que os extratos obtidos por infusão, em contrapartida, os extratos obtidos por

infusão apresentam uma maior intensidade do pico cromatográfico 1.

Na análise de doseamentos de grupos de metabólitos secundários utilizando métodos espectrofotométricos (**TABELA 3**), observa-se que os extratos etanólicos apresentam os maiores rendimentos de polifenóis, o extrato por decocto apresentou 70,34 mEqG.g⁻¹ e o extrato por infusão apresentou uma concentração de 71,58 mEqG.g⁻¹, uma diferença de 1,73% entre os métodos extrativos. Nos métodos aquosos, solvente que é utilizado pela população para consumo do hibisco na forma de chá, o extrato por decoção apresentou um teor de 67,5 mEqG.g⁻¹, enquanto o extrato por infusão um teor de 37,4 mEqG.g⁻¹, uma diferença de 44,59% de rendimento entre uma extração e outra.

TABELA 3. Teor de polifenóis totais, flavonoides totais e atividade antioxidante frente ao radical DPPH dos extratos obtidos dos cálices de *Hibiscus sabdaffira* por decocto e infusão.

Amostras	Polifenóis Totais (mEqG.g ⁻¹) ± DP	Flavonoides Totais (mEqQ.g ⁻¹) ± DP	DPPH (IC ₅₀)
Decocto Aquoso	67,5 ± 0,07	19,24 ± 0,11	126,17 ± 0,04
Decocto Etanólico	70,34 ± 0,13	18,49 ± 0,17	162,71 ± 0,09
Infusão Aquosa	37,4 ± 0,09	12,97 ± 0,08	200,2 ± 0,12
Infusão Etanólica	71,58 ± 0,05	18,28 ± 0,13	162,25 ± 0,19

No doseamento de flavonoides foi verificado uma semelhança no teor nos métodos por decoção (18,49 mEqQ.g⁻¹) e infusão (18,28 mEqQ.g⁻¹) utilizando o álcool como solvente, porém utilizando água no processo extrativo foi verificado uma diferença de 32,59% no teor de flavonoides entre os extratos, sendo de 19,24 mEqQ.g⁻¹ para o método por decoção e de 12,97 mEqQ.g⁻¹ para a infusão.

Na atividade antioxidante pelo método DPPH foi verificado que o extrato que apresentou a melhor atividade no modelo testado foi o extrato aquoso obtido por decoção, com um IC₅₀ de 126,17 µg.mL⁻¹, seguido dos extratos etanólicos 162,25 µg.mL⁻¹ (infusão) e 162,71 µg.mL⁻¹ (decoção). O extrato que apresentou a menor atividade antioxidante foi por infusão aquoso com um IC₅₀ de 200,2 µg.mL⁻¹.

Segundo Tsai (2002), as antocianinas são um subgrupo dos flavonoides, um constituinte da espécie *H. sabdariffa*, que aos critérios estruturais são encontrados nos cálices e folhas, apresentando compostos fenólicos, que justifica a atividade antioxidante apresentada pela planta. Também o que constatamos é a grande quantidade de hidroxilas fenólicas que está relacionada a atividade antioxidante no sequestro dos radicais livres (BURDA e OLESZEK, 2001).

Um estudo realizado por Al-Hashimi (2012) demonstra que o extrato alcoólico apresenta maior atividade que o extrato aquoso, com maiores teores de compostos fenólicos, porém vale ressaltar que o autor utiliza métodos e proporções (matéria-prima / solvente) diferentes nas extrações, sendo 1/20 (p/v) no solvente alcoólico e 1/10 (p/v) utilizando água, métodos divergentes aos apresentados no presente estudo, o qual as proporções e métodos de extração foram iguais para todas as amostras. Segundo Tiwari e colaboradores (2011), são diversos os fatores que influenciam no conteúdo final da extração, como o método de extração, parte do material vegetal utilizada, o grau de processamento, o tamanho da partícula, o solvente utilizado, o tempo de extração, temperatura, polaridade e concentração do solvente.

Alguns estudos realizados com o hibisco demonstram que a extração a quente, favorece a extração dos compostos fenólicos e dos flavonoides, consequentemente influenciando na atividade antioxidante dos extratos (PRENESTI et al., 2007; SINDI, MARSHAL e MORGAN, 2014).

Através dos resultados pelo método DPPH é possível observar que quanto maior o teor de polifenóis e flavonoides, menor a concentração de extrato que foi utilizada para inibir 50% do radical DPPH. Alguns estudos já demonstraram esta correlação entre conteúdo de substâncias fenólicas

e atividade antioxidante (CAMPOS et al., 2014; VEBER et al., 2015).

Conclusão

A combinação dos parâmetros físico-químicos é exclusiva de cada espécie, sendo considerada como identidade da planta, dando suas características de autenticidade. Neste estudo foi possível verificar que os parâmetros físicos avaliados encontram-se dentro dos parâmetros exigidos pelas monografias consultadas e que o material vegetal apresenta boa qualidade para ser comercializada. Na análise química foi identificada a presença de flavonoides e cumarinas, substâncias com grande potencial terapêutico. Os rendimentos extrativos foram maiores nos extratos obtidos por infusão, porém na avaliação cromatográfica os extratos obtidos por decocção apresentam uma maior diversidade de substâncias, principalmente as derivadas de flavonoides. Avaliando os teores de polifenóis e flavonoides com a respectiva atividade antioxidante os extratos aquosos obtiveram níveis superiores. Este estudo é inédito por trabalhar com extratos obtidos na forma de chá. Os resultados aqui apresentados corroboram com estudos recentes que utilizaram de extratos vegetais concentrados de *H. sabdariffa*.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Centro Universitário Campos de Andrade e ao laboratório de Fitoquímica da Universidade Federal do Paraná.

Referências

ABREU, L. - *Estudos do poder antioxidante em infusões de ervas utilizadas como chás*. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS. 2013.

- AL-HASHIMI, A.G. Antioxidant and antibacterial activities of Hibiscus sabdariffa L. extracts. *African Journal of Food Science*, v.6, n.21, p.506-511. 2012. ISSN 1996-0794.
- AMARAL, M.P.H.; VIEIRA, F.P.; LEITE, M.N.; AMARAL, L.H.; PINHEIRO, L.C.; FONSECA, B.G.; PEREIRA, M.C.S.; VAREJÃO, E.V. Determinação do teor de cumarina no xarope de guaco armazenado em diferentes temperaturas. *SciELO. Revista Brasileira de Farmacognosia*, João Pessoa, v.19, n. 2b, p. 607-611. 2009. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#).
- BARA, M.T.F.; RIBEIRO, P.A.M.; ARANTES, M.C.B.; AMORIM, L.L.S.S.; PAULA, J.R. Determinação do teor de princípios ativos em matérias-primas vegetais. *SciELO. Revista Brasileira de Farmacognosia*, João Pessoa, v.16, n.2, p.211 – 215. 2006. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#).
- BORBA, P.A.A.; RIEKES, M.K.; PEREIRA, R.N.; STULZER, H.K.; VECCHIA, D.D. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV para quantificação de carvedilol. *UFF. Química Nova*, Niterói. v. 36, n. 4, p. 582-586, 2013. ISSN 1678-7064. [\[CrossRef\]](#).
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Informe técnico nº 45*, de 28 de dez. de 2010. Esclarecimentos sobre a regulamentação de chás. Disponível em: [\[Link\]](#) Acesso em: 09 abr. 2015. 2010.
- BURDA, S.; OLESZEK, W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, v.49, n.6. p.2774-2779. 2001. [\[CrossRef\]](#).
- CAMPOS, R. OLIVEIRA, V.B.; PAULA, C.S.; PONTAROLO, R.; DIAS, J.F.G.; MIGUEL, M.D.; ZANIN, S.M.W.; MIGUEL, O.G. Multivariate analysis between the phytochemical features and antioxidant properties of the stems of *Bauhinia glabra* jacq. (FABACEAE). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 6, n.8, p.151-155, 2014. ISSN 0975 – 1491. [\[Link\]](#).
- CARVALHO, J.L.S. *Contribuição ao estudo fitoquímico e analítico do Nasturtium officinale R. BR., BRASSICACEAE*. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2001.
- CHANG, C.C.; YANG, M.H.; WEN, H.M.; CHERN, J.C. Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. Elsevier. *Journal of Food and Drug Analysis*, USA. v.10, n3. p.178-182. 2002. ISSN: 1021-9498.
- VIZZOTTO, M.; PEREIRA, M. C. *Clima Temperado: Hibisco: do uso ornamental ao medicinal*. 2010. Disponível em: [\[Link\]](#) . Acesso em: 09 abr. 2015.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ª ed., v. 1, Brasília: ANVISA, 2010.
- FERNANDES N.F.; MARTINO-ANDRADE, A. J.; SANTOS-LOURENÇO, A. C.; MULLER, J. C.; SPERCOSKI, K. M.; NIHI, F.; MIGUEL, M. D.; OLIVEIRA, V. B.; DALSENTER, P. R.; MORAIS, R. N. Supplementation with *Pfaffia glomerata* (Sprengel) Pedersen does not affect androgenic–anabolic parameters in male rats. Elsevier. *Journal of Ethnopharmacology*, USA. v.161, p. 46–52. 2015. ISSN: 0378-8741. [\[CrossRef\]](#). [\[PubMed\]](#).
- FIRMINO, L. A. - *Avaliação Macroscópica e Microscópica e Características Físico-Químicas no Controle de Qualidade do Chá Verde*. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência de Alimentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA. 2011.

- GOMES, E.C.; ELPO, E.R.S.; NEGRELLE, R.R.B. Armazenagem de chás no setor supermercadista. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas. v.27, n.4, p. 675-680. 2007. ISSN: 1678-457X.
- JAWAHEER, B.; GOBURDHUN, D.; RUGGOO, A. Effect of processing and storage of guava into jam e juice on the ascorbic acid content. Springer. *Plant Foods for Human Nutrition*, USA. v.58, n.3, p. 1-12. 2003. ISSN: 1573-9104. [\[CrossRef\]](#).
- LIN, T.L.; LIN, H.H.; CHEN, C.C.; LIN, M.C.; CHOU, M.C.; WANG, C.J. *Hibiscus sabdariffa* extract reduces serum cholesterol in men and women. Elsevier. *Nutrition Research*. USA. v.27, n.3, p.140-145, 2007. ISSN: 0271-5317. [\[CrossRef\]](#).
- LINARES, I.B.; ARROYO, S.F.; ROMAN, D.A.; SUÁREZ, P.A.P.; DÍAZ, R.D. V.; GONZÁLES, I.A.; GUTIÉRREZ, A.F.; LEYVA, J.F.G.; CARRETERO, A.S. Characterization of phenolic compounds, anthocyanidin, antioxidant and antimicrobial activity of 25 varieties of Mexican Roselle (*Hibiscus sabdariffa*), Elsevier. *Industrial Crops and Products*, USA. v.69, p.385-394. 2015. ISSN: 0926-6690. [\[CrossRef\]](#).
- MACIEL, M.J.; PAIM, M.P.; CARVALHO, H.H.C.; WIEST, J.M. Avaliação do extrato alcoólico de hibisco (*Hibiscus sabdariffa* L.) como fator de proteção antibacteriana e antioxidante. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*. São Paulo, v.71, n.3, p.462-70, 2012. ISSN: 0073-9855.
- MENSOR, L.L.; MENEZES, F.S.; LEITÃO, G.G.; REIS, A.S.; SANTOS, T.C.D.; COUBE, C.S.; LEITÃO, S.G. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. Wiley. *Phytotherapy Research*, USA. v.15, n.2, p. 127-130, 2001. ISSN 1099-1573. [\[CrossRef\]](#).
- MERCADO-MERCADO, G; BLANCAS-BENITEZ, F.J.; VELDERRAIN-RODRÍGUEZ, G.R.; MONTALVO-GONZÁLEZ, E.; GONZÁLEZ-AGUILAR, G. A.; ALVAREZ-PARRILLA, E.; SÁYAGO-AYERDI, S.G. Bioaccessibility of polyphenols released and associated to dietary fiber in calyces and decoction residues of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.), Elsevier. *Journal of Functional Foods*, USA. v.18, Part A, p. 171-181, 2015. ISSN: 1756-4646. [\[CrossRef\]](#).
- MONROY-ORTIZ, C.; CASTILLO-ESPANA P. *Plantas medicinales utilizadas en el Estado de Morelos*. México: UAEM, 405p. 2007.
- MORAIS, S. M.; CAVALCANTI, E. S.; COSTA, S. M.; AGUIAR, L. A. Ação antioxidante de chás e condimentos de grande consumo no Brasil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v.19. 1b, p. 315-320, 2009. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#).
- NUNES S. P.; THOMAS B. A.; LIMA L. C. O. Compostos Fenólicos, Antocianinas e Atividade Antioxidante em chá de Hibisco (*Hibiscus Sabdariffa* L.). XXIII Congresso de Pós-Graduação da UFLA, Lavras. 2014. [\[Link\]](#).
- OLIVEIRA, C.F.; OLIVEIRA, V.B.; OLIVEIRA, F.F.; MIGUEL, O.G.; MIGUEL, M.D. Parâmetros de controle de qualidade de *Psychotria fraxtinifolia* l. b. sm., Klein & delprete (rubiacaceae): umidade, cinzas e prospecção fitoquímica.. *Visão Acadêmica*, Curitiba. v.15, n 4, p.17-23. 2014. ISSN: 1518-8361. [\[Link\]](#).
- OLIVEIRA, V.B.; ZUCHETTO, M., PAULA, C.S.; VERDAM, M.C.; CAMPOS, R.; DUARTE, A.F.S.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. Evaluation of antioxidant potential against lipid oxidation and preliminary toxicity of extract and fractions obtained from the fronds of *Dicksonia sellowiana* (Presl.) Hook. *Revista Brasileira de plantas medicinais*, Botucatu, v.17, n.4, p.614-621, 2014. [\[CrossRef\]](#). ISSN: 1983-084X.

- PRENESTI, E.; BERTO, S.; DANIELE, P.G.; TOSO, S. Antioxidant power quantification of decoction and cold infusions of *Hibiscus sabdariffa* flowers. Elsevier. *Food Chemistry*, USA. v.100, n.2, p.433–438, 2007. ISSN: 0308-8146. [\[CrossRef\]](#).
- RAMOS D.D.; VIEIRA, M.C.; FORMAGIO, A.S.N.; CARDOSO, C.A.L.; RAMOS, D.D.; CARNEVALI, T.O. Atividade antioxidante de *Hibiscus sabdariffa* L. em função do espaçamento entre plantas e da adubação orgânica. *Ciência Rural*. Santa Maria. v.41, n.8, p.1331-1336. 2011. ISSN 0103-8478. [\[Link\]](#).
- SÁYAGO AYERDI S.G.; ARRANZ, S.; SERRANO, J.; GOÑI, I. Dietary Fiber Content and Associated Antioxidant Compounds in Roselle Flower (*Hibiscus sabdariffa* L) Beverage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. v.55, p.7886-7890, 2007. [\[CrossRef\]](#). [\[PubMed\]](#).
- SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; PALAZZO DE MELO, J.; MENTZ, L.A. E PETROVICK, P.R. (org.) *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. Editora da UFRGS/Editora da UFSC. Porto Alegre/Florianópolis. 1999.
- SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; PALAZZO DE MELO, J.; MENTZ, L.A. E PETROVICK, P.R. (org.) *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. Editora da UFRGS/Editora da UFSC. Porto Alegre/Florianópolis. 2007.
- SINDI, A.H.; MARSHAL, L.J.; MORGAN, M.R.A. Comparative chemical and biochemical analysis of extracts of *Hibiscus sabdariffa*, Elsevier. *Food Chemistry*, USA. v.164, n.1, p. 23-29. 2014. ISSN: 0308-8146. [\[CrossRef\]](#).
- SLINKARD, K.; SINGLETON, V.L. Total Phenol Analysis: Automation and Comparison with Manual Methods. *American Journal of Enology and Viticulture*. v.28, n.1, p.49-55, 1977.
- SOUZA D.C.; SILVA, L.F.L.; NASSUR, R.C.M.R.; COSTA, G.M.; RESENDE, L.V. *Avaliação do total de Pectina Contido em Flores de Vinagreira Verde Introduzida no Sul de Minas Gerais*. XXIII Congresso de Pós-graduação da UFLA, Lavras. 2014. [\[Link\]](#).
- SOUZA, A.M.; ARMSTRONG, L.; MERINO, F.J.Z.; COGO, L.L.; MONTEIRO, C.L.B.; DUARTE, M.R.; MIGUEL, O.G.; MIGUEL, M.D. In vitro effects of *Eugenia pyriformis* Cambess, Myrtaceae: Antimicrobial activity and synergistic interactions with Vancomycin and Fluconazole. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.8, n.35, p. 862–867, 2014. ISSN: 1996-0816. [\[CrossRef\]](#).
- TIWARI, P.; KUMAR, B.; KAUR, M.; KAUR, G.; KAUR, K. Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*. v.1, n.1, p. 98-106. 2011. ISSN: 2231-5896.
- TSAI, P.J.; MCINTOSH, J.; PEARCE, P.; CAMDEN, B.; JORDAN, B.R. Anthocyanin and antioxidant capacity in roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract. *Food Research International*, v.35, n.4. p.351-356, 2002. ISSN: 0963-9969. [\[CrossRef\]](#).
- VEBER, J.; PETRINI, L.; ANDRADE, L.; SIVIERO, J. Determinação dos compostos fenólicos e da capacidade antioxidante de extratos aquosos e etanólicos de Jambolão (*Syzygium cumini* L.). *SciELO. Revista Brasileira de plantas medicinais*, Botucatu. v.17, n.2, p. 267-273, 2015. ISSN 1516-0572. [\[CrossRef\]](#).
- ZUCHETTO, M. - Contribuição ao estudo fitoquímico e atividades biológicas (alelopática, antioxidante e toxicológica in vitro) de *Cyathia atrovirens* (Langsd. et Fisch) Domin, Cyatheaceae. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2014.

Atividade anti-inflamatória de produtos naturais em odontologia: uma revisão sistemática

Natural products anti-inflammatory activity in dentistry: a systematic review

¹MACHADO, Alessandra^{*}; ¹FREITAS, Adriana; ¹SALES-PERES, Sílvia H.*

¹Universidade de São Paulo–USP, Faculdade de Odontologia de Bauru-FOB, Departamento de Saúde Coletiva, Brasil.

*Correspondência: alessacury@yahoo.com.br

Resumo

O objetivo deste estudo foi selecionar artigos de dois produtos naturais própolis e Aroeira (*Myracrodruon urundeuva*), que apresentassem ação anti-inflamatória na odontologia. Acessou-se a base de dados PubMed, entre os meses de Abril a Agosto de 2015. Os descritores utilizados nas buscas foram “Anti-Inflammatory AND Propolis” AND “Anti-Inflammatory AND *M. urundeuva*”, não sendo estabelecidos limites quanto ao idioma, tipo ou ano de publicação dos artigos, porém foram selecionados apenas os estudos com aplicação de produtos naturais pesquisados com atividade anti-inflamatória na Odontologia. Foram obtidos 207 artigos, e após análise minuciosa realizada por dois avaliadores, 193 foram excluídos, 154 não estavam adequados ao tema, 35 correspondentes a revisões e 4 não foram encontrados na versão completa. Ao final, foram incluídos 14 artigos, da Própolis (n=12) e da *M urundeuva* (n=02). Tanto a própolis quanto aroeira apresentaram atividade anti-inflamatória eficaz na Odontologia. A própolis atuou sobre micro-organismos ligados à cárie, nas infecções endodônticas prevenindo edemas, aliviando complicações relacionadas às próteses, como mucosite. A própolis apresenta efeito benéfico contra cárie dental, tratamento endodôntico e mucosite. Já a aroeira do sertão atua prevenindo a progressão da periodontite. Futuros estudos deverão ser conduzidos, envolvendo seus compostos e mecanismos de ação na inflamação.

Palavras-chave: Cárie dental. Plantas medicinais. Própolis. Perda do osso alveolar.

Abstract

This study's aim was select Aroeira (*Myracrodruon urundeuva*) and propolis natural products articles that submit anti-inflammatory action in dentistry. Accessed the PubMed data base in 2015 Abril to August months. The descriptors used in the search were “Anti-Inflammatory AND Propolis” AND “Anti-Inflammatory AND *M. urundeuva*”, without language, articles publication year or type limits established, but only the studies with natural products with application in anti-inflammatory activity in dentistry were selected. 207 articles were obtained, and after the thorough analyze realized for two evaluators, 193 were excluded, once 154 weren't suitable to the

subject, 35 were review correspondent and 4 weren't founded in the complete version. Last were included 14 articles, been propolis (n=12) and *M urundeuva* (n=02). As propolis as aroeira presented anti-inflammatory activity effective in dentistry. The propolis active against microorganisms linked the carie, in endodontic infections preventing dropsy, besides relieve the complication related prothesis, like mucositis. The propolis presented benefit effect against dental carie, endodontic treatment and mucositis. Aroeira act preventing the periodontitis progression. Studies future should be conducted, involving the composts and action mechanism in inflammations.

Keywords: Dental caries. Medicinal plant. Propolis. Alveolar bone loss.

Introdução

O processo de inflamação é uma resposta do corpo humano para uma urgência ou infecção, assim como aqueles associados com as inflamações bucais, como a gengivite e a periodontite (BUENO-SILVA et al., 2013). A inflamação envolve uma cascata de eventos sucessivos que resultarão em migração de neutrófilos para o foco de inflamação, sendo que a manutenção da inflamação crônica no tecido pode promover sua destruição e perda óssea; modulando a resposta do hospedeiro, e reduzindo assim a severidade da inflamação (BUENO-SILVA et al., 2013).

Irritações químicas, mecânicas ou microbianas da polpa e dos tecidos periapicais são conduzidos para uma inflamação, sendo que no caso da terapia vital requer a colocação de um medicamento intracanal entre consultas, e a escolha deste agente depende de suas características biológicas como a preservação da vitalidade pulpar, o controle de intensidade e a duração do processo inflamatório e infeccioso, e a indução de cicatrização potencial (SILVA, ALMEIDA e SOUZA, 2004).

Os produtos medicinais, tais como própolis, babosa, camomila, guaco, quebra-pedra, boldo, gengibre apresentam diversos benefícios no processo inflamatório como aumento na produção de IL-4 e IL-10, aumento das citocinas anti-inflamatórias (LIBÉRIO et al, 2011), diminuição de exsudato inflamatório

(SILVA, ALMEIDA e SOUZA, 2004), atuação como medicação intracanal após pulpectomia (RAMOS et al., 2012), prevenção da doença periodontal (KOO et al., 2000) e ativação de macrófagos (BUFALO et al., 2013).

A *Myracrodruon urundeuva* (Engl.), conhecida popularmente como 'aroeira do sertão', é uma planta medicinal tradicionalmente utilizada para o tratamento de inflamação na gengiva e em distúrbios ginecológicos (VIANA, BANDEIRA e MATOS, 2003; MONTEIRO et al., 2006). Estudos prévios têm demonstrado os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do tanino e das chalconas enriquecidas em frações (CEF) isoladas de plantas em modelos experimentais de inflamação, como o edema de pata induzido - carragenina, migração de neutrófilos em cavidades peritoneais e cistites hemorrágicas induzidas pela ciclofosfamida (BOTELHO et al., 2008).

Em estudo com gel à base de aroeira (*Myracrodruon urundeuva*) e de alecrim pimenta (*Lippia sidoides*), observou-se a prevenção da reabsorção do osso alveolar na periodontite experimental em ratos, demonstrando também a atividade antibacteriana e anti-inflamatória do gel (BOTELHO et al., 2007).

Botelho e colaboradores (2008) também estudou o efeito do gel herbal contendo carvacrol e chalconas presentes na aroeira realizando o tratamento da reabsorção do osso alveolar em ratos com periodontite induzida. O gel herbal foi aplicado 3

vezes ao dia durante 11 dias, reduzindo assim o tecido lesionado ao exame histopatológico, diminuindo a atividade da mieloperoxidase, enzima abundante nos neutrófilos, no tecido gengival e inibindo o crescimento de micro-organismos patogênicos bucais (BOTELHO et al., 2008).

A palavra "própolis" vem do grego: ["pro" =em favor de] + ["polis" =cidade], isto é, para o bem, em defesa da cidade, no caso, a colmeia. A diferença entre os tipos de própolis está vinculada à sua origem botânica e à espécie de abelha que a produziu. A própolis verde do Brasil está associada à planta *Baccharis dracunculifolia*, conhecida também como alecrim-do-campo, onde é nativo (BARTH, 2004; SOUSA et al., 2007; LEITÃO et al., 2004). A própolis vermelha do Brasil está associada às folhas e flores do cajueiro que serve de alimento para as abelhas africanas. Possui propriedades antioxidante, antibiótica e anti-inflamatória (MOTA, 2005). Dos mais de 200 compostos químicos já identificados na própolis, entre os principais compostos ativos podemos citar os compostos flavonoides, ácidos aromáticos, terpenoides, aldeídos, álcoois, ácidos alifáticos e ésteres, aminoácidos, esteroides, açúcares, etc.

O extrato de própolis também pode prevenir a cárie dentária e a doença periodontal devido à sua atividade antimicrobiana significativa contra os micro-organismos envolvidos em diversas doenças, principalmente na inibição da formação da placa dentária *in vitro* além de apresentar atividades farmacológicas como: anti-inflamatória, anestésica e citostática, além de atividade antimicrobiana (KOO et al., 2000).

Para encontrar substitutos para o hidróxido de cálcio, foi investigada a possibilidade do uso de própolis em aplicações endodônticas, como agente antimicrobiano intracanal (AL-SHAHER et al., 2004).

Além disso, o gel de própolis muco adesivo promove uma longa retenção do produto na área afetada por

estomatites provocadas por próteses dentárias, permanecendo por um período prolongado de ação terapêutica (SANTOS et al., 2008).

A literatura questiona se existe a eficácia dessas plantas sobre as doenças em geral e da cavidade bucal.

Com base no exposto, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da aroeira-do-sertão e da própolis em processos inflamatórios bucais, por meio de uma revisão sistemática.

Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão sistemática acessou-se a base de dados PubMed, entre os meses de Abril a Agosto de 2015. Os descritores utilizados foram "Anti-Inflammatory AND Propolis" AND "Anti-Inflammatory AND *M. urundeuva*".

Quanto aos critérios adotados para a inclusão neste estudo, foram utilizados apenas artigos com: tema adequado ao objetivo proposto; que apresentassem ideias claras e objetivas, condizentes com o título do trabalho; e artigos que relacionavam a aplicação de produtos medicinais pesquisados com atividade anti-inflamatória na odontologia. Não foram estabelecidos limites quanto ao idioma, ano ou tipo de publicação. Os artigos que não obedeceram a esses critérios não foram selecionados. Os estudos encontrados foram analisados na íntegra por 2 avaliadores devidamente padronizados. Após a avaliação inicial dos títulos e resumos, os estudos selecionados foram analisados integralmente por dois revisores.

Resultados

Após investigar a base de dados, obteve-se o total de 207 artigos encontrados na literatura científica (FIGURA 1).

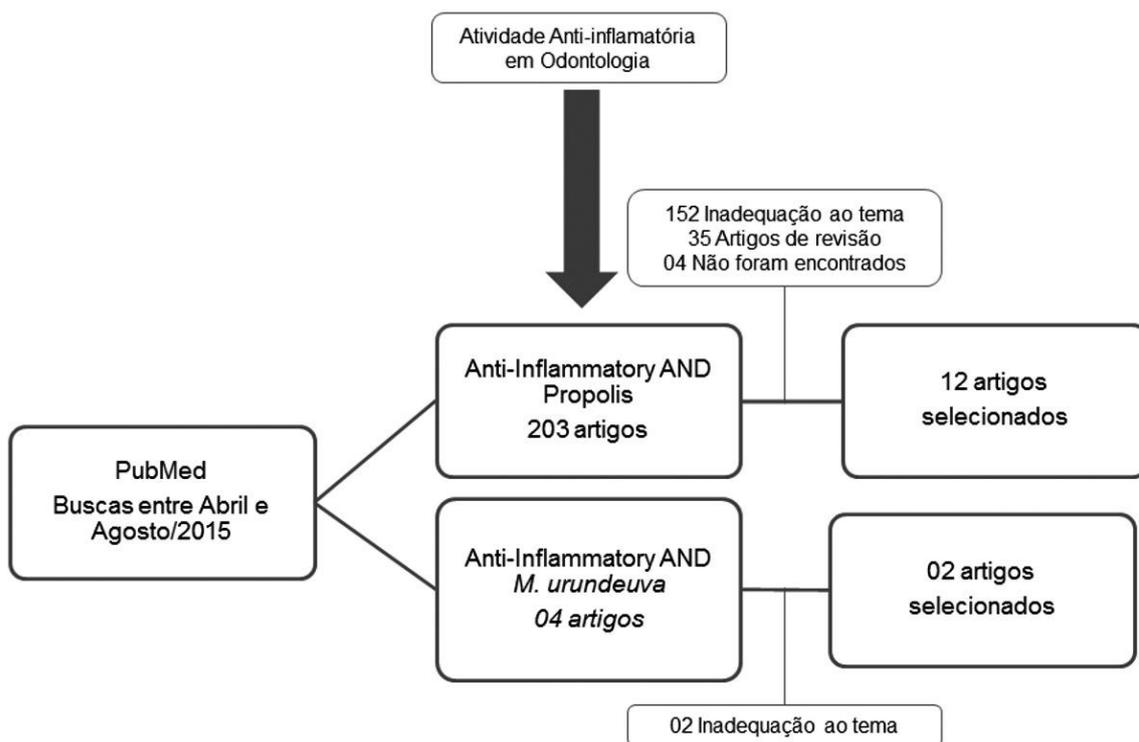


FIGURA 1. Fluxograma da estratégia de busca e de seleção dos artigos.

Inicialmente, todos os artigos foram selecionados, contudo após minuciosa leitura dos mesmos, 193 deles foram excluídos, uma vez que 154 não estavam adequados ao tema proposto, 35 foram correspondentes a revisões sistemáticas e 4 deles

não foram encontrados. Dos 14 artigos incluídos, 12 foram relacionados à atividade anti-inflamatória aplicada à odontologia utilizando à própolis e 02 utilizando a *M urundeuva*. Os principais resultados encontrados estão descritos nas **TABELAS 1 e 2**.

TABELA 1. Estudos clínicos e laboratoriais em humanos sobre a ação anti-inflamatória da própolis e sua aplicação em odontologia

Autor, ano / país.	Tipo de Estudo	Produto Natural	Amostra	Método	Resultados	Conclusões
SANTOS et al., 2008/Brazil.	Estudo Clínico randomizado	Própolis brasileira	15 pacientes-Daktarin gel 15 pacientes-gel da própolis brasileiro	30 pacientes com uso de dentadura e com estomatite, sendo 22 mulheres e 8 homens (até 51 anos). Nos 2 grupos foi aplicado 4x ao dia/semana.	O gel de própolis foi eficaz comparada ao Daktarin, sendo uma alternativa tópica para o tratamento de estomatite.	As propriedades de mucoadesividade do gel promovem uma longa retenção do produto na área afetada, apresentando uma ação terapêutica por longo período.
AL-SHAHER et al., 2004/USA	Estudo Laboratorial (Célula humana)	Própolis	-Cels da polpa dental e LPD -própolis (0-20 mg/ml) -Ca (OH) ₂ (0-250 mg/ml)	Isolamento e caracterização de células LPD e da polpa dental; Teste de citotoxicidade (cristal violeta) da própolis e do Ca (OH) ₂ em fibroblastos de LPD e polpa.	O tratamento de fibroblastos da polpa com 1mg/mL de própolis não foi tóxico para células pulpares. A presença de 2 ou 4 mg/mL de própolis resultou em 50% de viabilidade celular do DLP após 20 h.	Ca (OH) ₂ é 10x mais potente como agente citotóxico do que a própolis para os fibroblastos do LPD e da polpa.
CESCHEL et al., 2002/Italy.	Estudo Clínico Randomizado	Própolis	10 voluntários Amostras 0.5, 1, 2, 4 e 8	Análise do potencial mucoadesivo de diferentes polímeros; Ataque gengival na região direita acima do canino; O período de alimentação foi de 240 a 270 min. após administração do tablete.	O coeficiente de permeabilidade sobre a mucosa bucal do porco no desenvolvimento da formulação do qual a permeabilidade de CAPE é aproximadamente 36x mais permeável que o etanol; O teste da mucoadesividade do gel não apresentou irritação.	CAPE e outros compostos da própolis permeabilizam <i>in vitro</i> a mucosa bucal do porco; O gel tem boa característica tecnológica e alta solubilidade da própolis; A falta do etanol irritou a mucosa bucal e a capacidade de melhorar o fluxo da própolis à mucosa.
KOO et al., 2000/Brazil	Estudo Clínico Randomizado	Própolis e <i>Arnica Montana</i>	-Extrato etanolico de própolis e de <i>Arnica</i> -15 microrganismos	-Ensaio da atividade bacteriana pela difusão do Agar; -Inibição de aderência do crescimento celular para a superfície do vidro; -Preparação do glicosiltransferase extracelular bruto; -Inibição da formação de glucano insolúvel em água.	-Própolis produziu zonas inibitórias contra os microrganismos; -Inibiu a aderência de <i>S. mutans</i> e <i>S. sobrinus</i> em todas as concentrações; -Inibiram a síntese de glucano insolúvel em água pelo <i>glicosiltransferase bruto</i> .	A própolis previne a cárie e a doença periodontal devido à atividade antimicrobiana contra microrganismos envolvidos em doenças e inibição da formação da placa <i>in vitro</i> e anti-inflamatória.

BARRIENTOS et al., 2013/Chile	Estudo Laboratorial e Clínico	Própolis chileno	-20 amostras de própolis - <i>S. mutans</i> e <i>S. sobrinus</i>	Determinação do conteúdo de fenólico total; -Caracterização química do extrato de própolis; -Ação biológica da própolis em bactérias cariogênicas através do MIC.	-Diferentes amostras da própolis variaram a concentração de ácido cafeico, miricetina, quercetina, Kaempferol, apigenina, pinocembrina, CAPE e galangina; -Diferentes própolis não tem a mesma atividade inibitória no crescimento bacteriano, mas todos inibiram o crescimento do <i>S. mutans</i> , devido à concentração de polifenóis.	Própolis do Chile tem alto conteúdo de polifenóis comparado ao Brasil; A alta concentração de pinocembrin sugere que este flavonoide possa ser responsável pela bioatividade contra bactérias cariogênicas.
-------------------------------	-------------------------------	------------------	---	---	---	--

TABELA 2. Estudos Laboratoriais em animais sobre a ação anti-inflamatória da Própolis e da *M. urundeuva*, e sua aplicação em odontologia.

Autor, ano / país	Tipo de Estudo	Produto Natural	Amostra	Experimento	Resultados	Conclusões
RAMOS et al., 2012/Brazil	Estudo Laboratorial (cães)	Própolis	-72 incisivos -Preparação de antibiótico corticoide; Pasta de própolis experimental, sem medicamento sem pulpectomia.	-Preparo biomecânico do canal com 4 medicações removidas após 7, 14 ou 28 dias. -Secções histológicas e coloração HE; -Análise no microscópio óptico.	Diferença estatisticamente significativa entre a reação dos tecidos causados pelas duas substâncias testadas; O tecido apical em contato com a pasta de própolis exibiu reações inflamatórias menores em comparação com a preparação antibiótico- corticosteroide.	A própolis sugere uma opção para medicação de canal após a pulpectomia.

BOTELHO et al., 2008/Brazil	Estudo Laboratorial (ratos)	<i>M. urundeuva</i> e <i>Lippia sidoides</i>	-108 ratos (6/ grupo) -óleo essencial <i>Lippia sidoides</i> e extrato de <i>M. urundeuva</i>	Ratos tratados com gel de carvacrol e/ou chalconas após a indução DPE, 3 x/dia por 11 dias; Dissecção das mandíbulas e medição da perda do osso alveolar; Exame histológico do periodonto e o influxo de neutrófilos da gengiva foi ensaiado usando atividade mieloperoxidase.	Perda do osso alveolar inibida significativamente pelo gel de carvacrol e chalconas; Redução da lesão do tecido, diminuição da atividade mieloperoxidase no tecido gengival e inibição do crescimento de microrganismos orais.	O gel preveniu a reabsorção do osso alveolar e apresentou efeito antimicrobiano e anti-inflamatório na periodontite.
BOTELHO et al., 2007/Brazil	Estudo Laboratorial (ratos)	<i>M. urundeuva</i> e <i>Lippia sidoides</i>	144 ratos -Gel de <i>L. sidoides</i> e <i>M. urundeuva</i> ; -Gel a Base de soro (controle negativo); -Gel a base de doxiciclina a 10%	-Ratos com doença periodontal induzida tratados topicamente com o gel 3x/dia por 11 dias -Medição de perda do osso alveolar; -Análise histopatológica; -Medição da atividade mieloperoxidase; -Análise microbiológica; -Detecção de IL-1 β e TNF- α em tecidos gengivais do maxilar de ratos.	Ambos os géis reduziram a perda de osso alveolar. Os grupos tratados com os géis mostraram uma tendência inibitória, não apresentando diferença estatística do grupo tratado. O gel de <i>L. sidoides</i> e <i>M. urundeuva</i> no histológico apresentou valor estatisticamente significativo. O gel combinado diminuiu os níveis de citocinas no tecido gengival de ratos submetidos à DPE. Diminuição significativa no crescimento de microrganismos periodontais	O gel tem efeito anti-inflamatório e antimicrobiano, - prevenindo reabsorção alveolar.

AGHEL et al., 2014/Irã	Estudo Laboratorial (ratos)	Própolis	-28 ratos -Soro sem radiação (S) soro e radiação (SR), própolis sem radiação (P) própolis e radiação (PR).	Os ratos receberam injeção intraperitoneal por 10 dias, sendo línguas e lábios examinados por mucosite, amostras de saliva coletadas 3x nos dias 0,6 e 10.	Incidência de mucosite apareceu para ser atrasado no PR comparado ao SR, e a severidade foi alta em SR comparado ao PR; Em níveis de antioxidantes salivares não houve diferença significativa durante experimento, exceto no SR do qual houve redução significante.	Própolis diminui a indução de radiação em mucosites, prevenindo a redução de antioxidantes salivares na irradiação em ratos.
Silva, Almeida e Souza, 2004/Brazil	Estudo Laboratorial (ratos)	<i>Casearia sylvestris</i> (própolis)	28 ratos	Os ratos receberam injeção do corante azul de Evans por via intravenosa na veia caudal. A região dorsal depilada e injetado 0,1mL das substâncias testes. O sacrifício foi meia, 1, 3 e 6h após a injeção e os pedaços da pele com lesão em formamida, a 45°C por 72h. As amostras filtradas e analisadas em espectrofotômetro.	No período de 3h houve os maiores valores do corante extraído, caracterizando o pico do processo inflamatório.	A própolis apresentou exsudado inflamatório de valor mais baixo, menor potencial irritativo; A própolis pode ser uma alternativa para o tratamento endodôntico.
MARICKAR, GEETHA e NEELAKANTAN, 2014/Índia	Estudo <i>in vitro</i>	Própolis	Grupo1: própolis Grupo2: Curcumin Grupo 3: gel de clorexidina Grupo 4: Gel de metronidazol Grupo5: clorexidina e metronidazol Grupo6: Ca(OH) ₂	Avaliação da atividade antibacteriana de 5 grupos. O MIC e MBC das amostras contra <i>E. faecalis</i> foi avaliada usando o teste de diluição do tubo.	As zonas de inibição dos medicamentos testados não foram significamente alto; Própolis não apresentou diferença em relação ao controle; Própolis em 45 e 60 min. reduziu significamente a contagem celular de bactérias comparado ao mesmo material.	Clorexidina e curcumina demonstraram eficácia contra <i>E. faecalis</i> seguido por 2% de metronidazol. A atividade antibacteriana da própolis e a mistura clorexidina-metronidazol foi comparável ao Ca(OH) ₂ .
LIBERIO et al., 2011/Brazil	Estudo <i>in vitro</i>	<i>Melipona fasciculata</i> Smith (própolis)	Extratos: HAE-2 e HAE-3 Grupos de animais: Saline, Base gel puro, Base gel com HAE-2	Atividade antimicrobiana foi avaliada pelo método de difusão do Agar e técnica de diluição em caldo; Caracterização química dos compostos fenólicos e flavonoides; Imunototoxicidade avaliada por aplicação oral;quantificação de parâmetros imunológicos e bioquímicos e análise macro microscópica de órgãos.	Os extratos mostraram zonas de inibição entre 9 a 13 mm em diâmetro para <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i> , mas não apresentaram atividade contra <i>L. acidophilus</i> ; Diferença significante em concentrações de fenólicos totais e flavonoides entre as amostras; Não houve toxicidade após aplicação do gel, mas aumentou a produção de IL-4 e IL-10, citocinas anti-inflamatórias.	O geoprópolis produzido pelo <i>M. fasciculata</i> exibiu atividade antimicrobiana contra <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i> , portanto não é tóxico em animal e apresenta efeito anti-inflamatório.

Discussão

1. A atividade anti-inflamatória da própolis:

A própolis é uma substância não tóxica com múltiplas propriedades farmacológicas incluindo atividade anticancerígena, antioxidante, fungicida, antibacteriana, antiviral e anti-inflamatória entre outros (BARRIENTOS et al., 2013). A própolis é basicamente um composto fenólico, flavonoides e compostos aromáticos (MARICKAR, GEETHA e NEELAKANTAN, 2014).

Em estudos realizados por Koo e colaboradores (2000), o extrato de própolis apresentou atividade antibacteriana, inibição de aderência celular e inibição de formação de glucano insolúvel em água quando em testes realizados *in vitro*. Barrientos e colaboradores (2013) realizou a caracterização química e botânica, determinou a atividade biológica no *Streptococcus mutans* de 20 amostras de diferentes própolis obtidas no Chile do Sul e no Central. Nesse mesmo estudo (BARRIENTOS et al., 2013) a própolis mostrou-se mais efetiva em bactéria anaeróbica Gram-positiva do que em bactéria Gram-negativa. A própolis pode prevenir a cárie dental e a doença periodontal devido à atividade antimicrobiana, uma vez que age em micro-organismos envolvidos nas doenças e inibe a formação da placa dental, *in vitro* (KOO et al., 2000). Já no sudeste do Chile a própolis tem conteúdo mais alto de polifenóis, quando comparado com outras regiões do Brasil. A alta concentração de pinocembrin sugere que este flavonoide possa ser responsável pela bioatividade contra bactérias cariogênicas (BARRIENTOS et al., 2013).

O estudo *in vivo* realizado por Ramos e colaboradores (2012) com a formulação da pasta de

própolis e a preparação com antibiótico-corticosteroide usado como uma medicação intracanal, após a pulpectomia testada em cães. O tecido periapical foi exposto ao contato com pasta de própolis e apresentou menos reações inflamatórias em comparação com a preparação antibiótico-corticosteroide (RAMOS et al., 2012). De acordo com esses resultados apresentados por Ramos e colaboradores (2012), as respostas teciduais da pasta de própolis podem ser consideradas como uma opção de medicação intracanal após a pulpectomia. A atividade da própolis pode ser comparável à atividade do hidróxido de cálcio (MARICKAR, GEETHA e NEELAKANTAN, 2014), porém o Ca (OH)₂ é 10 vezes mais potente como agente citotóxico do que a própolis em relação ao fibroblasto do ligamento periodontal e da polpa dental (AL-SHAHER et al., 2004). Além disso, a própolis no estudo de Silva e colaboradores (2004) também apresentou valor mais baixo de exsudado inflamatório, ou seja, com menor potencial irritativo, seguido da própolis *Casearia sylvestris*, sendo os produtos testados opção para o tratamento endodôntico. Outro tipo de própolis denominado geoprópolis produzido pelo *M. fasciculata* também exibiu atividade antimicrobiana contra *S. mutans* e *C. albicans*. Além de apresentar efeito anti-inflamatório, devido ao aumento na produção de IL-4 e IL-10 e a presença de citocinas anti-inflamatórias, não sendo observados sinais de efeitos tóxicos após a aplicação do gel a base de geoprópolis (LIBÉRIO et al., 2011).

Os benefícios da própolis, além da prevenção de cárie e de tratamentos endodônticos, também podem servir para o tratamento de estomatites provocadas por dentadura. Em estudo realizado por Santos e colaboradores (2008) o gel de própolis aliviou o edema palatal e o eritema provocado por dentaduras. Em outro estudo, realizado por Aghel e

colaboradores (2014), a mucosite induzida por radiação teve diminuição e redução devido ao uso da própolis, além de reduzir níveis antioxidantes salivares em ratos irradiados. As propriedades de mucoadesividade do gel promovem uma longa retenção do produto na área afetada, apresentando ação terapêutica por longo período (SANTOS et al., 2008). O gel da própolis tem boas características tecnológicas e altas solubilidades (CEISCHEL et al., 2002).

2. A atividade anti-inflamatória de *Myracrodruon urundeuva* (Aroeira-do-Sertão):

Botelho e colaboradores (2008) isolaram frações enriquecidas de chalconas e taninos da aroeira (*M. urundeuva*) em modelos animais de inflamação, com o uso da planta apresentou atividades analgésicas e anti-inflamatórias.

Botelho e colaboradores (2007) também realizaram o tratamento com o gel a base de *Lippia sidoides* (alecrim pimenta) com *Myracrodruon urundeuva* (aroeira), preservando a reabsorção alveolar do osso e demonstrando atividade antibacteriana e anti-inflamatória em ratos com indução de periodontite experimental.

A própolis apresenta uma importância clínica atuante em várias áreas como combatendo micro-organismos da cárie exibindo atividade antimicrobiana contra *S. mutans* e *C. albicans* (LIBERIO et al., 2011), prevenindo assim a cárie dental e a doença periodontal devido à atividade antimicrobiana, uma vez que age em micro-organismos envolvidos nessas doenças e inibe a formação da placa dental (KOO et al., 2000). Combatendo também bactérias encontradas no canal endodôntico prevenindo maiores complicações, com o uso da pasta de própolis como uma medicação intracanal, após a pulpectomia, permitiu-se que o tecido periapical exposto ao

contato com a pasta de própolis apresentasse menos reações inflamatórias em comparação com a preparação antibiótico-corticosteroide (RAMOS et al., 2012). A própolis alivia complicações da prótese como mucosite agindo na inflamação (BOTELHO et al., 2007). A aroeira clinicamente é benéfica devido a seus compostos em gel que atuam prevenindo reabsorção do osso alveolar na periodontite, o que lhe permite um maior estudo de seus compostos atuantes e seu mecanismo de ação na inflamação.

Algumas limitações foram encontradas porque apenas dois artigos da aroeira foram relacionados à inflamação de problemas bucais. Fato este, que ressalta a necessidade de estudos com tempo de seguimento maior e ensaios clínicos randomizados, para que o efeito das plantas em atividades anti-inflamatórias possa ser melhor esclarecido.

Conclusões

Diante dos resultados do presente estudo pode-se concluir que tanto a própolis quanto a aroeira apresentam efeito anti-inflamatório em problemas bucais.

Dentre eles destaca-se a carie dental, o tratamento endodôntico e a mucosite, que podem ser tratados por meio do uso da própolis. Já o uso da aroeira do sertão pode ser indicado para tratar a periodontite, prevenindo a progressão da reabsorção alveolar. Estudos futuros deverão ser conduzidos para elucidar melhor os efeitos dos produtos medicinais nos problemas orais.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Referências

AGHEL, S.; POURAMIR, M.; MOGHADAMNIA, A. A.; MOSLEMI, D.; MOLANIA, T.; GHASSEMI, L.;

MOTALLEBNEJAD, M. Effect of Iranian propolis on salivary total antioxidant capacity in gamma-irradiated rats. Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, *Journal of Dental Research Dental Clinic Dental Prospect*, Irã, v.8, n.4, p. 235-239. 2014. ISSN 2008-2118.

AL-SHAHER, A.; WALLACE, J.; AGARWAL, S.; BRETZ, W.; BAUGH, D. Effect of propolis on human fibroblasts from the pulp and periodontal ligament. Elsevier. *Journal of Endodontics*, USA, v.30, n.5, p.359-361. 2004. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

BARRIENTOS, L.; HERRERA, C. L.; MONTENEGRO, G.; ORTEGA, X.; VELOZ, J.; ALVEAR, M.; CUERVAS, A.; SAAVEDRA, N.; SALAZAR, L. A. Chemical and botanical characterization of Chilean propolis and biological activity on cariogenic bacteria *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. UFRJ, *Brazilian Journal of Microbiology*, Rio de Janeiro, v. 44, n.2, p. 577-585, 2013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]. ISSN 1678-4405.

BARTH, O.M. Melissopalynology in Brazil: a review of pollen analysis of honeys, propolis and pollen loads of bees. *Sciencia Agricola*, Piracicaba, v. 61, n.3, p. 342-350, 2004. [[CrossRef](#)]. ISSN 1678-992X.

BOTELHO, M.A.; RAO, V.S.; CARVALHO, C.B.M.; BEZERRA-FILHO, J.G.; FONSECA, S.G.C.; VALE, M.L.; MONTENEGRO, D.; CUNHA, F.; RIBEIRO, R.A.; BRITO, G.A. Lippia sidoides and Myracrodruon urundeuva gel prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. Elsevier, *Journal of Ethnopharmacology*, USA, v.113, n.3, p.471-478. 2007. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]. ISSN: 0378-8741.

BOTELHO, M.A.; RAO, V.S.; MONTENEGRO, D.; BANDEIRA, M.A.M.; FONSECA, S.G.C.; NOGUEIRA, N.A.P.; RIBEIRO, R.A.; BRITO, G.A.C.B. Effects of a herbal gel containing Carvacrol and Chalcones on Alveolar Bone Resorption in Rats

on Experimental Periodontitis. Wiley. *Phytotherapy Research*, USA, v. 22, p. 442-449, 2008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

BUENO-SILVA, B.; KOO, H.; FALSETTA, M.L.; ALENCAR, S.M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P.L. Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. Taylor & Francis, *Biofouling*, USA, v. 29, n.10, p.1233-1242, 2013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]. ISSN: 1029-2454.

BÚFALO, M.C.; FERREIRA, I.; COSTA, G.; FRANCISCO, V.; LIBERAL, J.; CRUZ, M.T.; LOPES, M.C.; BATISTA, M.T.; SFORCIN, J.M. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF-κB and MAPK activation in macrophages. Elsevier, *Journal of Ethnopharmacology*, v.26, n.149 (1), p. 84-92, 2013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]. ISSN: 0378-8741.

CESCHEL, G.C.; MAFFEI, P.; SFORZINI, A.; BORGIA, S.L.; YASIN, A.; RONCHI, C. In vitro permeation through porcine buccal mucosa of caffeic acid phenetyl Ester (CAPE) from a topical mucoadhesive gel containing propolis. Elsevier. *Fitoterapia*, USA, v.73, S1: S44-S52, 2002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

KOO, H.; GOMES, B. P. F. A.; ROSALEN, P. L.; AMBROSANO, G. M. B.; PARK, Y. K.; CURY, J. A. In vitro antimicrobial activity of propolis and *Arnica montana* against oral pathogens. Elsevier. *Archives of Oral Biology*, USA, v.45, p.141-148, 2000. ISSN: 0003-9969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

LEITÃO, D.P.S.; SILVA FILHO, A.A.; POLIZELLO, A.C.M.; BASTOS, J.K.; SPADARO, A.C.C. Comparative Evaluation of in-Vitro Effects of Brazilian Green Propolis and *Baccharis dracunculifolia* Extracts on Cariogenic Factors of *Streptococcus mutans*. *Biological and Pharmaceutical*, Japan, v.27,

n.11, p.1834-1839, 2004. ISSN: 1347-5215. [\[CrossRef\]](#)[\[PubMed\]](#)

LIBERIO, A. S.; PEREIRA, A. L. A.; DUTRA, R. P.; REIS, A. S.; ARAÚJO, M. J.A. M.; MATTAR, N. S.; SILVA, L.A.; RIBEIRO, M. N. S.; NASCIMENTO, F. R. F. N.; GUERRA, R. N. M.; MONTEIRO-NETO, V. Antimicrobial activity against oral pathogens and immuno modulatory effects and toxicity of geopropolis produced by the stingless bee *Melipona fasciculata* Smith. *Complementary and Alternative Medicine*, USA, v.11, p. 1-10, 2011. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).

MARICKAR, R.F.; GEETHA, R.V.; NEELAKANTAN, P. Efficacy of contemporary and novel intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis*. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, USA, v.39, n.1, p. 47-50, 2014. ISSN: 1053-4628. [\[CrossRef\]](#).

MONTEIRO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P.; LINS NETO, E. M. F.; ARAÚJO, E. L.; ALBUQUERQUE, M. M.; AMORIM, E.L.C. The effects of seasonal climate changes in the Caatinga on tannin levels in *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All. and *Anadenanthera colubrine* (Vell.) Brenan. *SciELO. Brazilian Journal of Pharmacognosy*, Curitiba, v. 16, p. 338-344, 2006. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#).

MOTA, D. Boas Novas na Colmeia. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/fsp/equilibrio/eq1310200505.htm>>. 2005.

RAMOS, I. F. A. Z.; BIZ, M. T.; PAULINO, N.; SCREMIN, A.; DELLA BONA, A.; BARLETTA, F.B.; FIGUEIREDO, J. A. P. Histopathological analysis of corticosteroid-antibiotic preparation and propolis paste formulation as intracanal medication after pulpectomy: in vivo study. *SciELO. Journal of Applied Oral Science*, Bauru, v.20, n.1, p. 50-56, 2012. ISSN 1678-7757. [\[CrossRef\]](#).

SANTOS, V. R.; GOMES, R. T.; MESQUITA, R. A.; MOURA, M. D. G.; FRANÇA, E. C.; AGUIAR, E. G.; NAVES, M. D.; ABREU, J. A. S.; ABREU, S. R. L. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Wiley. Phytotherapy Research*, USA, v. 22, p.1544-1547, 2008. [\[CrossRef\]](#).

SILVA, F. B.; ALMEIDA, J. M.; SOUZA, S. M. G. Natural medicaments in endodontics-a comparative study of the anti-inflammatory action. *SciELO. Brazilian Oral Research*, v.18, n.2, p. 174-179, 2004. ISSN 1807-3107. [\[Link\]](#).

VIANA, G. S. B.; BANDEIRA, M. A. M.; MATOS, F. J. A. Analgesic and anti-inflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemão. *Elsevier. Phytomedicine*, USA, v.10, n. 2-3, p. 189-195, 2003. ISSN: 0944-7113. [\[CrossRef\]](#).

O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos

The raw material market for phytotherapy industry

¹CASTRO, Rafaela A.*; ¹ALBIERO, Adriana L.M.

¹Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia

*Correspondência: rafaela.arns@outlook.com

Resumo

O intuito deste trabalho foi realizar um levantamento sobre os fornecedores de matérias primas de uma indústria de fitoterápicos de porte médio, classificando-os de acordo com a localização geográfica e representatividade comercial. Os dados obtidos foram confrontados com a literatura existente para posicionar o produtor brasileiro frente à concorrência ao produto importado. A indústria em questão adquire 25 insumos ativos de 12 diferentes fornecedores. O Brasil e a Alemanha representam, individualmente, 34% dos fornecedores com 4 empresas qualificadas. Entretanto, enquanto as empresas alemãs abastecem a indústria com 14 matérias primas (56%), os produtores brasileiros fornecem apenas 5 insumos ativos (20%). Foi possível observar que o Brasil possui reduzida participação comercial no mercado de drogas vegetais a nível mundial e que uma das alternativas para elevar a qualidade e competitividade brasileira pode ser o investimento em capacitação, tecnologia e infraestrutura dos pequenos produtores. O fomento à pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, aliado ao fortalecimento da economia nacional, e de políticas públicas estruturadas que permitam a valorização do produto brasileiro também podem ser sugeridos para aumentar a representatividade comercial do país.

Palavras-chave: Fitoterápicos. Insumos farmacêuticos. Plantas medicinais.

Abstract

The objective of this work was to accomplish a data research about the suppliers of raw material of one of the medium sized phytotherapy industry, and classifying them according to their geographic region and trade representativeness. Data, thus obtained, were compared with the related literature to measure the position of Brazil as a producer related to the international competition. The assessed industry obtains 25 active ingredients of 12 different suppliers to produce its medicine. Brazil and Germany represent, each one, 34% of the suppliers with only 4 qualified companies. However, whereas German companies provide the industry with 14 raw material (56%), Brazilian producers supply only 5 kinds of active pharmaceutical ingredients (20%). It was noticed that Brazil has a reduced business participation in the herbal drug market in the world. Investment in training,

technology and infrastructure of small producers can be alternatives to improve quality and competitiveness of Brazilian product. The furtherance to the research and development of new products, associated to the strengthening of the national market economy, and structured public policies that enable the appreciation of Brazilian product against to the imported ones are also points to be worked out to boost the commercial representativeness of our country.

Keywords: Herbal medicine. Pharmaceutical ingredient. Medicinal plants.

Introdução

O mercado farmacêutico nacional é classificado como um dos mais promissores e atraentes para investimentos. Nos últimos dez anos, o Brasil encontra-se entre os dez maiores mercados farmacêuticos do mundo, ocupando em 2013 a sexta posição. A perspectiva é que, para 2016, o país passe a ocupar a quarta posição ficando atrás apenas dos EUA, China e Japão, de acordo com a IMS Health (FEBRAFAR, 2013).

Segundo o estudo do Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade Industrial/Datafolha (FEBRAFAR, 2013), três fatores são responsáveis pelo elevado crescimento da indústria farmacêutica brasileira: o aumento do poder de consumo dos brasileiros, em mais de 50%, devido à ascensão da classe C; o envelhecimento da população, que gera aumento no consumo dos produtos farmacêuticos em busca de qualidade de vida; e as alterações regulatórias que tornaram acessíveis os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs) aos consumidores.

De acordo com a IMS Health (SINDUSFARMA, 2014), os resultados obtidos em 2013 corroboram com essas expectativas ao alcançarem um faturamento nacional de venda de medicamentos de aproximadamente R\$ 58 bilhões, os quais representam um crescimento de 18,45% em relação a 2012. Em 2011, o mercado mundial de fitoterápicos movimentou US\$ 26 bilhões, aproximadamente 3,2%

da cifra mundial referente à comercialização de medicamentos neste mesmo ano. Desta parcela destinada aos medicamentos fitoterápicos, o maior mercado encontra-se na Europa (30%), sendo que a Alemanha detém metade do total em seu continente. Contraditoriamente, apenas 5% da movimentação referente ao ano de 2011 couberam a América Latina, que conta com sete países de elevada biodiversidade (Brasil, Colômbia, Costa Rica, Equador, México, Panamá e Peru). O mercado específico de fitoterápicos no Brasil obteve uma movimentação nesse mesmo ano de R\$ 1,1 bilhão (IMS HEALTH, 2011 apud ALVES, 2013).

De acordo com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, embora o Brasil seja considerado o país com a maior biodiversidade vegetal do planeta, o desenvolvimento de novos fármacos e refinamento da matéria-prima para a indústria de medicamentos tem sido cada vez mais oneroso. Além dos custos de pesquisa, desenvolvimento e inovação, as agências regulatórias tornaram-se mais rigorosas nas exigências de documentação e testes clínicos (JUNIOR, GADELHA e CASTRO, 2013).

Nesse contexto, surge a relevância de assegurar também a qualidade das matérias primas, pois constitui um ponto crítico de todo o processo industrial. De acordo com Duda Said (apud BRASIL, 2006), a falta de características ideais nos insumos utilizados na produção pode gerar casos de desvio

da qualidade no produto terminado. Segundo Abdala (apud BRASIL, 2006), a importância dos insumos farmacêuticos, principalmente para quem depende de medicamentos, é notável considerando que uma não conformidade com um medicamento pode provocar um risco sanitário e até mesmo levar a carência de um determinado produto para o consumidor (BRASIL, 2006).

Por representarem o começo de uma grande cadeia produtiva na indústria farmacêutica, os insumos estão sujeitos a um rigoroso controle já que a qualidade das matérias primas utilizadas na produção de um medicamento podem ser a diferença para um produto eficaz e seguro (BRASIL, 2006).

De acordo com a RDC nº 17/2010 - ANVISA, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF), a indústria farmacêutica é responsável por zelar pela qualidade de seus medicamentos, garantindo segurança e eficácia, o que inclui também rigor com a matéria prima utilizada. Os fornecedores que queiram distribuir seus produtos para a indústria farmacêutica, tanto matéria prima quanto embalagem, deve passar por um processo denominado Qualificação de Fornecedor (BRASIL, 2010a).

Por não existir uma legislação específica que regulamente esse processo, a mesma resolução menciona que cabe a própria indústria definir como será o programa, desde que inclua o atendimento do fornecedor aos requisitos legais, apresente seu histórico e natureza dos materiais a serem fornecidos (BRASIL, 2010a).

Segundo Tada (apud EPHARMA, 2014), aproximadamente 80% dos insumos utilizados pelas indústrias farmacêuticas é advindo da importação, sendo que o restante está reservado a produtores brasileiros. A balança comercial dos últimos anos, referente à movimentação de insumos farmacêuticos

no Brasil, reforça a dependência da indústria farmacêutica em matérias primas oriundas de importação. Em 2013, as importações de insumos responderam por US\$ 2,880 bilhões, um aumento de 10,3% em relação ao ano anterior e as exportações, por sua vez, arrecadaram US\$ 743,9 milhões, registrando uma queda de 13,3% comparada ao ano de 2012 (ABIFIQUI, 2013).

Segundo a Receita Federal, todo insumo fornecido tem acrescido ao valor final da venda a carga tributária prevista pelo governo federal, de acordo com a classificação do produto descrita na legislação. Os fornecedores brasileiros, além do custo de mão obra (salário, Fundo de Garantia, Previdência Social) e infraestrutura (Imposto Predial e Territorial Urbano, água, luz, telefone), também devem contribuir com os impostos de circulação nacional como o ICMS, IPI, PIS e COFINS (BRASIL, 2014c).

Para produtos importados a carga tributária é superior ao produto nacional já que todo processo produtivo foi realizado no exterior, não gerando emprego e renda para a população brasileira. Dessa forma, os impostos visam promover um tratamento tributário isonômico entre os produtos nacionais e importados, fazendo com que a concorrência do produto importado não seja desleal com os produtos brasileiros. Além do ICMS, IPI, PIS e COFINS, incidem sobre produtos importados o Valor Aduaneiro (VA), Imposto II, Despesas Aduaneiras, Taxa Cambial e outros tributos (BRASIL, 2014c).

Assim, o levantamento de dados sobre o mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos permitirá uma melhor compreensão do posicionamento do produtor brasileiro no cenário mundial e quais os possíveis pontos de melhoria para elevar seu potencial competitivo.

Metodologia

Para o desenvolvimento deste trabalho fez-se necessário uma compreensão global do processo de qualificação de fornecedor, tendo em vista que o mesmo deve cumprir todas as exigências correspondentes à legislação vigente preconizada pelos órgãos regulamentadores. No primeiro momento, foi estudado a RDC nº 17/2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, e a RDC nº 26/2014, que dispõe sobre o Registro de Medicamentos Fitoterápicos e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos, ambas da ANVISA que descrevem os critérios exigidos para que o fornecedor esteja apto a repassar seus produtos para a indústria farmacêutica.

Em paralelo com o entendimento das obrigatoriedades regulatórias, torna-se necessário compreender o mercado da indústria farmacêutica, com ênfase no segmento de Fitoterápicos, a nível nacional. Para tanto, foram estudados dados atuais sobre a movimentação financeira do mercado interno e da balança comercial de importação e exportação nas bases de dados de farmacoeconomia como o IMS Healthy, Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (ABIFIQUI, 2013) e Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (SINDUSFARMA, 2014).

Após a compreensão dos requisitos mínimos necessários para que um fornecedor possa prover matéria prima à indústria de medicamentos e da economia do mercado farmacêutico, foi feita a coleta de dados em uma indústria de fitoterápicos nacional de porte médio de acordo com a classificação definida nas circulares nº11/2010 e 34/2011 do Banco Nacional do Desenvolvimento (BNDES, 2014). Para obtenção dos resultados, foram listados todos os insumos farmacêuticos ativos utilizados pela

indústria analisada, e seus respectivos fornecedores, na produção dos medicamentos fitoterápicos.

Os dados deste trabalho são dos atuais fornecedores de matéria prima qualificados pela indústria em questão. Também foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados como Scielo e Bireme para localizar estudos anteriores, a partir de 2007, que abordassem um ou mais aspectos semelhantes, sendo utilizadas as palavras chaves: fornecedor de matéria prima, indústria de fitoterápicos, insumo farmacêutico e plantas medicinais. Seguido do embasamento teórico e da coleta de dados, os resultados foram compilados para que fosse possível concluir qual é o cenário atual do mercado de matérias primas para a indústria de fitoterápicos com ênfase no posicionamento do produtor brasileiro frente à concorrência do produto importado.

Resultados e Discussão

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (BRASIL, 2010b), insumo farmacêutico ativo é entendido como “uma substância química ativa, fármaco, droga ou matéria prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa [...]”.

O levantamento de dados sobre o mercado de insumos farmacêuticos ativos, com ênfase na indústria de fitoterápicos, totalizou 25 diferentes matérias primas ativas (não-excipientes), adquiridas de 12 fornecedores distintos, no período de Janeiro a Agosto de 2014, sendo a grande maioria dos insumos adquiridos na forma de extrato seco derivado de drogas vegetais.

Com base nessas informações, foi avaliado o país de origem dos 12 fornecedores, resultando no **GRÁFICO 01**.

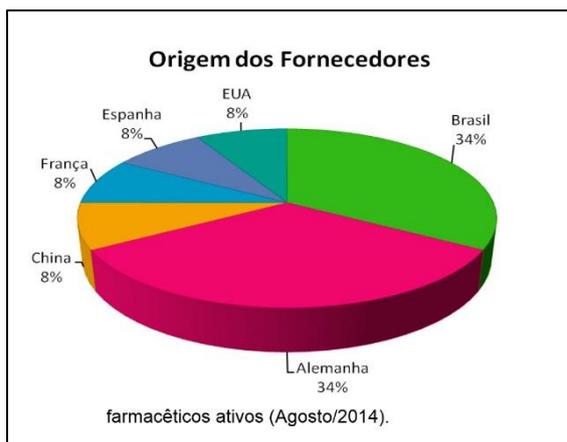


GRÁFICO 01. Localização geográfica e relação percentual dos fornecedores de insumos.

Analisando o **GRÁFICO** acima é possível perceber que, dos 12 fornecedores listados, Alemanha e Brasil representam, isoladamente, 34% (equivalente a 4 empresas por país) dos fornecedores de insumos farmacêuticos ativos. China, Espanha, Estados Unidos e França contam com apenas um fornecedor local que distribui os seus produtos para a indústria analisada, assim como pode ser observado no **QUADRO** a seguir:

QUADRO 01. Relação da quantidade de fornecedores por país

PAÍS DE ORIGEM	QUANTIDADE DE EMPRESAS
Alemanha	4
Brasil	4
China	1
Espanha	1
Estados Unidos	1
França	1

Tendo vista os dados apresentados, é possível inferir que Alemanha e Brasil são os países com maior representatividade comercial de insumos farmacêuticos ativos. Porém, a exploração desta informação com relação à quantidade de produtos que cada país fornece pode revelar uma visão diferente. Dos 25 insumos ativos adquiridos, 14 produtos são provenientes da Alemanha e apenas 5 do Brasil. Ou seja, 56% das matérias primas são importadas da Alemanha, contra apenas 20% de insumos fornecidos por produtores brasileiros. A divisão da quantidade de produtos fornecidos por país pode ser avaliada no **GRÁFICO 02**.

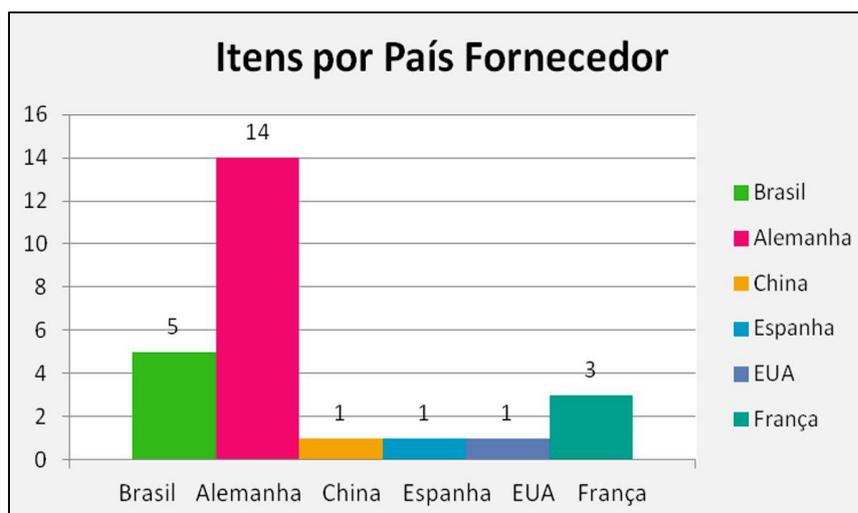


GRÁFICO 02. Quantidade de produtos classificados como insumos farmacêuticos ativos fornecidos por país (Agosto/2014).

Com base no **GRÁFICO 02** nota-se que, embora Alemanha e Brasil apresentem a mesma quantidade de empresas qualificadas para fornecer insumos ativos, o número de itens fornecidos pelo país europeu é quase três vezes superior ao Brasil. É relevante mencionar também que a França, embora tenha apenas um fornecedor qualificado, distribui quase a mesma quantidade de produtos que a soma das quatro empresas do Brasil.

Os resultados apresentados demonstram um predomínio de mercado dos países europeus perante o Brasil. Para verificar a representatividade comercial de cada fornecedor em particular, avaliou-se também a quantidade de matéria prima fornecida por cada empresa, resultando na **TABELA** que segue:

TABELA 01. Relação de itens comercializados por fornecedor.

FORNECEDOR	Nº DE ITENS	REPRESENTATIVIDADE (%)
Alemanha 1	11 (44%)	56%
Alemanha 2	1 (4%)	
Alemanha 3	1 (4%)	
Alemanha 4	1 (4%)	
Brasil 1	1 (4%)	20%
Brasil 2	2 (8%)	
Brasil 3	1 (4%)	
Brasil 4	1 (4%)	
França	3 (12%)	12%
China	1 (4%)	4%
Espanha	1 (4%)	4%
EUA	1 (4%)	4%

Analisando a **TABELA** acima, nota-se uma peculiaridade na quantidade de itens fornecidos por cada empresa. Embora a Alemanha seja responsável por 56% das matérias primas utilizadas, uma única empresa do país (conforme destacado na **TABELA**) fornece 11 itens. Ou seja, um único fornecedor é responsável por 44% do abastecimento de insumos farmacêuticos ativos da indústria em questão. Os demais fornecedores apresentam uma distribuição regular de 1 a 3 suprimentos por empresa, representando de 4 a 12% nas compras de matéria prima.

Reunindo todas as informações coletadas é possível confrontar com os dados da literatura e perceber que de fato aproximadamente 80% das matérias primas utilizadas pela indústria farmacêutica são advindas de importação, já que produtores brasileiros representaram nos resultados obtidos apenas 20%. O grande questionamento que precede a análise desses dados é: porque o Brasil, que é considerado um dos países mais ricos em biodiversidade, tem uma parcela tão pequena na produção de insumos ativos para as indústrias de fitoterápicos?

Um dos primeiros pontos relaciona-se com a reduzida participação do Brasil no mercado de matérias primas e isto pode estar vinculado à legislação.

A legislação atual, buscando proteger o consumidor de produtos com baixa qualidade ou falsificados, exige uma elevada quantidade de documentos a serem apresentados pelas empresas fornecedoras. Uma grande parcela dessas exigências está correta e é altamente relevante a fim de dar segurança inclusive à indústria farmacêutica, entretanto, algumas solicitações acabam por engessar os produtores.

Segundo o censo agropecuário de 2006 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, aproximadamente 85% dos produtores rurais do Brasil são classificados como pequenos produtores, que compõem a chamada agricultura familiar (IBGE, 2006). Especificamente para a cadeia produtiva de drogas vegetais, ainda não há acompanhamento dos indicadores de competitividade (evolução da produção, salários, empregos), sendo normalmente utilizados dados do comércio exterior (RODRIGUES e NOGUEIRA, 2008).

Os pequenos produtores de drogas vegetais do Brasil têm a tendência de apresentar uma infraestrutura simples de cultivo, controle de contaminação e tecnologia de produção. Uma pesquisa realizada no Paraná evidenciou que 80% das drogas vegetais produzidas no estado estavam abaixo do padrão em algum dos itens analisados, como microbiologia e teor de princípios ativos (ZARONI et al., 2004 apud TRENTA FILHO, MENON e JUNIOR 2010).

Em virtude da ausência de infraestrutura e técnicas de produção, os pequenos produtores não conseguem obter todos os certificados que são solicitados pelos órgãos regulamentadores à indústria farmacêutica, já que não atendem aos

requisitos das Boas Práticas de Fabricação exigidos (TRENTA FILHO, MENON e JUNIOR, 2010).

Aliado a infraestrutura simples, outro ponto relevante é a escassez de informação sobre condições de cultivo, legislação vigente, documentação necessária para produção e beneficiamento de drogas vegetais e ainda um conhecimento sobre a demanda do mercado e padrões de qualidade previamente estabelecidos pelo segmento farmacêutico (SOUZA, PEREIRA e FONSECA, 2012).

Acredita-se que esse mercado de drogas vegetais seria mais bem estruturado se fosse observado pelos produtores à existência de três canais de comercialização: Informal, Farmácia de Manipulação e Indústria. Cada vertente mencionada apresenta uma demanda diferente de quantidade, preço e principalmente qualidade exigida no cultivo e processamento da droga vegetal. Dessa forma, costumeiramente os pequenos produtores adotam como vertente a comercialização de seus produtos diretamente para o consumo da população, já que o canal informal é o setor menos exigente com relação aos padrões de qualidade das boas práticas de fabricação (SOUZA, PEREIRA e FONSECA, 2012).

A falta de informação aliada à reduzida fiscalização cria um círculo vicioso onde compradores buscam menores preços e produtores ofertam produtos de baixa qualidade, perdendo a oportunidade de vender para mercados mais rentáveis e exigentes quanto à qualidade (CORRÊA JÚNIOR et al., 2004 apud TRENTA FILHO, MENON e JUNIOR, 2010).

A RDC nº 48/2004 - ANVISA, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e permaneceu vigente até o ano de 2010, autorizava o registro como fitoterápico apenas para os derivados da droga vegetal (como tinturas, óleos, extratos) (BRASIL, 2004).

Dessa forma, drogas vegetais comercializadas íntegras, rasuradas, trituradas ou pulverizadas não eram consideradas medicamentos e sim alimentos, sendo costumeiramente utilizada pela população na forma de chás. Sendo assim, criou-se um hábito na população de recorrer aos fitoterápicos através do canal informal. Uma parte das vendas de drogas vegetais é direta entre o produtor e o consumidor final, como pode ser encontrado em feiras por todo país, estando à maioria das vezes esse produto sem regulamentação e padronização da qualidade (RODRIGUES e NOGUEIRA, 2008).

Portanto, algumas drogas vegetais passaram a ser comercializadas como alimento devido à facilidade de regulamentação frente aos órgãos sanitários nacionais, mesmo que estivessem sendo utilizadas como medicamento (GOMES et al, 2007 apud LUCCA et al., 2010).

Embora a ausência de conhecimento específico acerca do cultivo de drogas vegetais associada com a simplicidade da estrutura de produção da grande parte dos produtores brasileiros seja uma situação corriqueira, há indícios de que o país caminha para algumas mudanças.

Com a expansão do mercado de fitoterápicos, órgãos relacionados à agricultura no Brasil estão lançando projetos para aprimorar a produção de drogas vegetais e tornar o país produtivo e comercialmente competitivo. Sabe-se que o Brasil apresenta baixo conhecimento agrotecnológico nesse segmento e poucos técnicos especializados, o que acarreta a carência de informações e conseqüentemente um produto final com baixa qualidade. Entretanto, esse nicho promissor de mercado vem ganhando destaque ao associar o saber técnico-científico com o saber popular (SOUZA, PEREIRA e FONSECA, 2012).

Um exemplo é o projeto “Plantas Potenciais, Medicinais e Aromáticas” do Instituto Paranaense de

Assistência Técnica e Extensão Rural, cujo objetivo é fomentar o cultivo de plantas medicinais através do conhecimento de seus técnicos que acompanham o produtor desde sua produção até a comercialização. O processo de capacitação e modernização da estrutura dos pequenos produtores será um processo lento e gradual, entretanto a iniciativa para as mudanças já são um grande avanço para o país (EMATER, 2014).

Tão relevante quanto o desenvolvimento dos produtores de drogas vegetais é a busca pela inovação, estudos farmacológicos e testes clínicos que comprovem a eficácia das plantas medicinais encontradas em solo brasileiro.

Segundo Rodrigues e Nogueira (2008), o potencial brasileiro na exploração econômica das plantas medicinais é pouco aproveitado por três principais motivos: custo elevado de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, levando a incerteza de retorno para as indústrias farmacêuticas; ausência de políticas públicas que incentivem a pesquisa e exploração; e falta de uma legislação moderna sobre os direitos de propriedade que permitam as indústrias brasileiras a investirem na produção de medicamentos fitoterápicos.

Sendo assim, o registro de plantas medicinais nacionais é prejudicado em detrimento das drogas vegetais importadas, as quais normalmente apresentam estudos farmacológicos e clínicos que comprovam sua eficácia. Dessa forma, as indústrias brasileiras são levadas a adquirir matérias primas importadas que já estejam padronizadas e regulamentadas, tendo um conseqüente aumento dos custos de fabricação do medicamento. A revisão da política industrial brasileira, bem como as resoluções que permeiam a produção de medicamentos fitoterápicos no Brasil, poderia contribuir com a solução dessa problemática (RODRIGUES e NOGUEIRA, 2008).

Com a publicação da RDC nº 26/2014 - ANVISA, que regulamenta o registro de Medicamentos Fitoterápicos e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos, notam-se algumas alterações na política de registro de fitoterápicos que podem dar suporte a indústria farmacêutica. Há possibilidade de registrar a droga vegetal como Produto Tradicional Fitoterápico, onde segurança e efetividade são comprovadas pela demonstração do tempo de uso na literatura técnico-científica. Para esse tipo de registro os produtos devem ser isentos de prescrição médica, não se referindo a doenças, distúrbios ou condições graves. No registro como Medicamento Fitoterápico ainda é exigido estudos clínicos para comprovar a segurança e eficácia. Diferenças a parte, ambos os registros devem apresentar laudos de controle de qualidade do produto acabado e também dos insumos farmacêuticos ativos utilizados (BRASIL, 2014a).

Dessa forma, é possível observar que a cadeia produtiva de plantas medicinais brasileiras encontra-se desarticulada e incompleta. No seu início há o produtor rural, o qual sofre com a falta de conhecimento sobre a demanda de mercado, de informações básicas do cultivo de plantas medicinais e infraestrutura simples de produção e beneficiamento (MOSELE, CECCHIN e DEL FRARI, 2010). O resultado é a baixa qualidade do produto, falta de padronização dessas drogas vegetais e dificuldade de produção em grande escala para suprir a necessidade do mercado (BIAZÚS, 2008).

A indústria, por sua vez, opera cada vez menos nas etapas de desenvolvimento de novos fármacos devido ao elevado custo das pesquisas, da infraestrutura exigida e da ausência de uma cultura de exploração e registro da biodiversidade brasileira. Sendo assim, há necessidade de priorizar a inovação e o desenvolvimento de toda a cadeia produtiva na busca de um diferencial competitivo nacional perante o mercado internacional (BIAZÚS, 2008).

Embora o Brasil seja um país altamente tradicional no uso de plantas medicinais, ainda não existem estudos específicos para essa vertente de mercado que avaliem estatisticamente seu crescimento e o consumo da população (Souza, Pereira e Fonseca, 2012). Acredita-se que um estudo detalhado da viabilidade da cadeia produtiva de plantas medicinais, desde o produtor até o consumidor final, deve preceder o fomento do pequeno produtor brasileiro e da busca pela inovação da indústria farmacêutica (MOSELE, CECCHIN e DEL FRARI, 2010).

Avaliando pelo viés da legislação e do conhecimento, necessário para produção de drogas vegetais, é possível compreender porque atualmente o Brasil encontra-se menos competitivo nesse mercado do que outras nações. Todavia, o fato de apenas uma única empresa fornecer 44% dos insumos da indústria analisada também pode estar relacionado à legislação. Segundo levantamento realizado, diariamente diversos fornecedores internacionais entram em contato para promover seus produtos.

Porém, quando são requisitados os documentos primordiais de acordo com as RDCs vigentes, uma grande parte das empresas não retorna o contato ou informa que não tem disponibilidade/ interesse em cumprir todos os pontos levantados. Sendo assim, embora existam vários fornecedores espalhados pelos mais diversos países, poucos conseguem cumprir com as exigências da legislação brasileira, como é o caso do fornecedor alemão de maior representatividade.

A Alemanha é considerada o maior mercado mundial de fitoterápicos, sendo responsável por 50% do faturamento anual do continente Europeu. De acordo com a pesquisa realizada pelo Instituto para Pesquisa de Opinião Pública de Allensbach, estima-se que 70% da população alemã tem preferência por medicamentos fitoterápicos em relação aos sintéticos, estando entre os medicamentos mais

consumidos aqueles para combate à gripe, resfriados e distúrbios gástricos (IFD ALLENSBACH, 2010).

O país investe em capacitação para seus produtores há anos, além de fornecer insumos para que a empresa possa crescer e aprimorar sua infraestrutura, levando ao desenvolvimento de pesquisas clínicas e comprovação científica do uso de diversas plantas. Dessa forma, a credibilidade de médicos e pacientes é elevada nos fitoterápicos, resultando em grande consumo desses produtos por parte da população, o que justifica a fatia de faturamento anual do país. Sendo assim, torna-se inquestionável a representatividade comercial das empresas alemãs que, além de abastecerem o próprio país, fornecem insumos para outros países. Mesmo certos da qualidade e segurança dos insumos fornecidos pelas empresas da Alemanha, estima-se que a indústria farmacêutica no Brasil terá de arcar com custos elevados de importação enquanto a economia brasileira não encontra um ritmo de crescimento sustentável (RODRIGUES e NOGUEIRA, 2008).

A RDC nº 81/2008 - ANVISA, que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária, descreve o procedimento requerido pela ANVISA para importação de produtos relacionados à saúde, desde insumos farmacêuticos até produtos hospitalares (BRASIL, 2008).

De um modo geral, as empresas importadoras de matérias primas devem cadastrar a exportadora para obter o registro do licenciamento, sendo requisito mínimo a Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e Alvará Sanitário do país de origem. Seguindo a parte de registro e liberação, todos os produtos importados são monitorados e taxados com diversos impostos a fim de promover o tratamento tributário isonômico entre os produtos nacionais e importados. Somente é possível importar produtos

que estejam regularizados formalmente e que atendam às exigências descritas na RDC nº 81/2008 (BRASIL, 2008).

Existem algumas fórmulas que permitem calcular o valor estimado do produto a ser importado, desde que já se saiba a sua classificação de acordo com a legislação e a forma de envio do produto para o país importador. O valor real apenas poderá ser confirmado quando a mercadoria já estiver em solo brasileiro. De um modo geral, a carga tributária da maioria dos produtos está sujeita aos impostos padrão como: Valor Aduaneiro, Imposto II, IPI, ICMS, Despesas Aduaneiras, PIS, COFINS, Taxa Cambial no dia da importação e outros tributos.

Dependendo do produto e da forma de envio, a tributação de importação pode chegar até aproximadamente 55% sobre o valor da mercadoria em seu país de origem. Aos produtos nacionais, são atribuídos os impostos de circulação nacional como ICMS, IPI, PIS e COFINS. Se avaliado exclusivamente pelo viés da tributação, o somatório dos impostos que incidem no produto nacional será inferior quando comparados à importação, estratégia para proteção da concorrência desleal entre o produto importado/nacional e fortalecimento do mercado interno (FIESP, 2013).

Entretanto, estudos recentes afirmam que, em determinados segmentos da indústria brasileira, o produto manufaturado no Brasil pode ser até 34,2% mais caro que os produtos importados, já contando com as alíquotas de importação. Segundo a pesquisa realizada pela Federação das Indústrias do Estado de São Paulo, essa diferença de preços deve-se unicamente a deficiências no setor de negócios do país que geram um aumento no Custo Brasil (termo utilizado pelos economistas para descrever dificuldades econômicas e/ou burocráticas que elevam os preços dos investimentos no país). Ou seja, além da tributação prevista por lei e o custo da mão de obra,

o estudo levanta que os custos com capital de giro, energia e matérias primas, infraestrutura e logística, extras de serviços a funcionários e subcontratações podem encarecer tanto o produto brasileiro ao ponto do valor final ser superior ao mesmo produto importado (FIESP, 2013).

Sendo assim, fica evidente a necessidade de políticas públicas estruturadas que criem condições isonômicas de competição entre produtos nacionais e importados. Focando no mercado de matérias primas, especificamente para indústria de fitoterápicos, a compra de matéria-prima de produtores brasileiros teria um valor inferior à aquisição dos insumos de produtores internacionais, avaliando exclusivamente a carga tributária. Todavia, devemos nos atentar ao andamento da economia no país já que ela reflete diretamente no desenvolvimento e crescimento do pequeno produtor.

Tendo em vista os pontos citados, nota-se que o Brasil, atualmente, não conta com uma representatividade comercial significativa quando comparado aos fornecedores internacionais. Dessa forma, é possível identificar dois aspectos de melhoria dos produtores brasileiros que certamente elevariam sua competitividade: capacitação e modernização da infraestrutura.

O manejo de drogas vegetais exige conhecimento e experiência, já que pequenas alterações no processo produtivo como local do plantio, pH do solo, tipo de solo, fertilizantes e agrotóxicos, parte coletada da planta etc., podem interferir na quantidade de ativos metabolizados pela planta, afetando diretamente a qualidade do extrato obtido (BRASIL, 2014b).

Portanto, é necessária uma mobilização por parte do setor público, juntamente com o setor privado, para o investimento na capacitação dos pequenos produtores sobre cultivo, manejo e beneficiamento

desse tipo de produto cujo mercado aponta para inevitável expansão.

Aliado ao conhecimento deve estar também um fomento para o investimento em infraestrutura que permita ao produtor um crescimento sustentável, onde ele mesmo tenha interesse e condições de aprimorar sua produção. Contando com uma estrutura adequada, o produtor poderá cumprir com os requisitos exigidos pelas Boas Práticas de Fabricação e obter os certificados necessários para se tornar um fornecedor qualificado para indústria farmacêutica (BRASIL, 2010a).

O Brasil é naturalmente favorecido para produção de drogas vegetais, já que é considerado o país com a maior biodiversidade vegetal do planeta. O crescimento e a modernização dos produtores beneficiariam, por exemplo, o setor público, já que a redução da dependência da importação colocaria o Brasil em posição de destaque e aqueceria a economia interna do país impactando, conseqüentemente, na balança comercial (JUNIOR, GADELHA e CASTRO, 2013).

Em especial, o fortalecimento desse segmento traria inúmeros benefícios ao setor privado. Os impostos, como já descrito anteriormente, podem encarecer o produto importado em até 55% a mais do que seu preço original na moeda de seu país (FIESP, 2013). É importante destacar também que, com aproximadamente 80% dos insumos ativos advindos de importação, a indústria farmacêutica torna-se quase plenamente dependente da importação, o que a coloca em posição de risco em caso de desentendimento entre os países.

Outro benefício do fortalecimento dos produtores brasileiros em relação ao produto importado é que, além dos impostos associados à importação, o produto importado ainda exige do comprador que sejam realizados testes de estabilidade de acordo

com a zona climática do Brasil, conforme descrito no Guia para a realização de Estudos de Estabilidade (BRASIL, 2005).

Segundo a World Health Organization (WHO), o mundo é dividido em 4 zonas climáticas de acordo com a temperatura e a umidade de cada região: Zona I (Temperada), Zona II (Subtropical), Zona III (Quente e Seca) e Zona IV (Quente e Úmida) (WHO, 2006). Enquanto o Brasil se localiza na Zona IV, os principais fornecedores internacionais localizam-se na Zona I ou II.

Os insumos importados pela indústria avaliada apresentam certificado de teste de estabilidade, porém, como são realizados na zona climática do país produtor, não tem validade para a legislação brasileira. Sendo assim, embora disponha de qualidade e certificação, a matéria prima oriunda da importação exige da indústria farmacêutica testes específicos para utilização do produto no Brasil, o que inevitavelmente demanda custo e tempo.

Conclusão

No decorrer do trabalho foi possível verificar na prática que 80% das matérias primas utilizadas pela indústria farmacêutica avaliada são de fato advindas de importação, restando apenas 20% do mercado para produtores brasileiros.

Dessa forma, observa-se que o Brasil é um país que apresenta baixo nível de competitividade na produção de drogas vegetais quando comparado ao mercado internacional.

Acredita-se que o investimento em capacitação dos pequenos produtores, em técnicas de cultivo, na tecnologia agrária e, principalmente, em infraestrutura poderiam gerar um produto de maior qualidade e, conseqüentemente, elevar o potencial competitivo do país. Além disso, é preciso uma

modernização na legislação dos órgãos sanitários buscando incentivar a pesquisa, desenvolvimento e exploração sustentável da biodiversidade brasileira.

Por fim, se faz necessário um crescimento sustentável na economia brasileira que fortaleça as políticas públicas de importação, protegendo e estimulando o consumo do produto nacional em detrimento do produto importado.

Referências Bibliográficas

ABIQUIFI. *Comparativo entre os resultados das exportações e importações*. Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos. Rio de Janeiro. [Link]. Acesso em: 26 Jul. 2014. 2013.

ALVES, L. F. Produção de Fitoterápicos no Brasil: Histórias, Problemas e Perspectivas. UFF. *Revista Virtual de Química*, Niterói, v.5, n.3, p. 450-513, 2013. [Link] [CrossRef].

BIAZÚS, M. A. *Estrutura e Organização da Cadeia de Suprimento de Insumos para Fitoterápicos*. 100 f. Dissertação de Mestrado apresentada, Escola de Administração, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2008.

BNDES. Porte de empresa. *Banco Nacional do Desenvolvimento*. Rio de Janeiro. [Link]. Acesso em: 20 Maio. 2014. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 48, de 16 de Março de 2004*. Dispõe sobre o Registro de Medicamentos Fitoterápicos. Brasília, DF. [Link]. Acesso em: 08 Set. 2014. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para realização de

Estudos de Estabilidade. [\[Link\]](#). Acesso em: 10 Out. 2014. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Insumos Farmacêuticos. *Revista Saúde Pública*. Brasília, DF. v. 40, n.2, p. 359-60. [\[Link\]](#). Acesso em: 11 Jul. 2014. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 81, de 5 de Novembro de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico de bens e produtos importados para fins de vigilância sanitária. Brasília, DF. [\[Link\]](#). Acesso em: 08 Set. 2014. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF. [\[Link\]](#). Acesso em: 19 Maio 2014. 2010a.

BRASIL. *Farmacopeia Brasileira*. 5ª Edição. Parte I. ANVISA. Brasília, DF. Fiocruz, 2010b. [\[Link\]](#).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 26, de 14 de Maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília, DF. [\[Link\]](#). Acesso em: 19 Maio 2014. 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de orientação para registro de Medicamentos Fitoterápicos e registro e notificação de Produtos Tradicionais e Fitoterápicos. Brasília, DF. [\[Link\]](#). Acesso em: 20 Maio 2014. 2014b.

BRASIL. Secretaria da Receita Federal. Simulador do Tratamento Tributário e Administrativo das Importações. 2014. Brasília, DF. [\[Link\]](#). Acesso em: 10 Set. 2014. 2014c.

EPHARMA. Faturamento do setor cresceu 17% no ano passado, 2014. [\[Link\]](#). Acesso em: 26 Jun. 2014.

EMATER. Projeto Plantas Potenciais, Medicinais e Aromáticas, 2014. Instituto Paranaense de Assistência Técnica e Extensão Rural. [\[Link\]](#). Acesso em: 05 Set. 2014.

FEBRAFAR. Setor farmacêutico deve fechar o ano de 2013 com alta de dois dígitos e mantém otimismo para 2014. Federação Brasileira das Redes Associativistas de Farmácias. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 5 Jun. 2014.

FIESP. “Custo Brasil” e a Taxa de Câmbio na competitividade da indústria de transformação brasileira, 2013. Federação das Indústrias do Estado de São Paulo. [\[Link\]](#). Acesso em: 06 Out. 2014.

IBGE. Censo Agropecuário 2006. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [\[Link\]](#). Acesso em: 15 Set. 2014.

IFD ALLENSBACH. Naturheilmittel. Institut für Demoskopie Allensbach. [\[Link\]](#). Acesso em: 01 Out. 2014. 2010.

JUNIOR, D. O. P.; GADELHA, T.; CASTRO, A. A. Monitoramento dos indicadores de inovação, importação e exportação na indústria farmacêutica. UFSE. *Revista GEINTEC*, São Cristovão, SE, v.3, n.5, p.313-328, 2013. ISSN: 2237-0722.

LUCCA, P. S. R.; ECKERT, R. G.; SMANHOTTO, V.; KUHN, L. M.; MINANTI, L. R. Avaliação farmacognóstica e microbiológica da droga vegetal camomila (*Chamomilla recutita* L.) comercializada como alimento em Cascavel – Paraná. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. v.12, n.2. 2010. ISSN 1983-084X.

MOSELE, S. H; CECCHIN, D.; DEL FRARI, R. V. Estudo em inteligência competitiva para a cadeia

produtiva de plantas medicinais e condimentares. UFSC, *Perspectiva*, Florianópolis, v.34, n.127, p.73 – 83. 2010. ISSN: 2175-795X.

RODRIGUES, W.; NOGUEIRA, J. M. Competitividade da Cadeia Produtiva de Plantas Medicinais no Brasil: Uma perspectiva a partir do comércio exterior. *Informe Gepec*, Toledo, v.12, n.2, p. 91-105, 2008.

SINDUSFARMA. Indicadores econômicos. Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo. 2014. [\[Link\]](#). Acesso em: 10 Jun. 2014.

SOUZA, M. R. M.; PEREIRA, R. G. F.; FONSECA, M. C. M. Comercialização de plantas medicinais no contexto da cadeia produtiva em Minas Gerais.

Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, v.14, número especial, 2012. ISSN 1983-084X. [\[CrossRef\]](#).

TRENTO FILHO, A. J.; MENON, M. U.; JUNIOR, C. C. Caracterização da produção de plantas medicinais, aromáticas e condimentares no Território Centro-Sul do Paraná. *Revista do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais*, Paraná, v.6, n.3, p. 511-520, 2010. ISSN 1808-0251.

WHO. Draft regional guidelines on stability testing of active substances and pharmaceutical products. World Health Organization, Genebra. [\[Link\]](#). Acesso em: 10 Out. 2014. 2006.

Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva¹

Nature pharmacy: an effective model of living pharmacy

²RANDAL, Vinicius B.*; ³BEHRENS, Maria; ⁴PEREIRA, Ana M. Soares.

¹ Farmanguinhos / FIOCRUZ - Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu de Especialização em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos.

² Farmanguinhos/FIOCRUZ - Departamento de Ensino - Curso de Especialização em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos.

³ Farmanguinhos/FIOCRUZ - Departamento de Produtos Naturais.

⁴ Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP - Departamento de Biotecnologia Vegetal.

*Correspondência: randal@artchik.com.br

Resumo

A Farmácia Viva foi instituída pelo Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde, mediante a Portaria MS/GM nº 886/2010 como um modelo de farmácia no contexto da Assistência Farmacêutica Nacional. Este modelo, originalmente proposto e assim denominado pelo Prof. Francisco Matos, abrange o cultivo e beneficiamento de plantas medicinais, e dispensação de fitoterápicos na forma de preparações magistrais e oficinais. O presente trabalho tem como objetivo discutir os principais aspectos da implantação de uma unidade de Farmácia Viva com base na experiência bem sucedida da Farmácia da Natureza da Terra de Ismael, envolvendo o cultivo de espécies vegetais medicinais, a produção e o controle de qualidade de fitoterápicos, o atendimento médico e a distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos. Verificaram-se os custos e o impacto em nível de atendimento e prestação de serviço. Foi observada a necessidade de adequação da farmácia à regulamentação de Farmácias Vivas, com prazos pré-definidos, além da necessidade de se definir a fonte de recursos para manutenção do projeto, tendo antecipadamente uma estimativa de gastos.

Palavras-chave: Medicamentos fitoterápicos. Plantas medicinais. Fitoterapia. Farmácia.

Abstract

The concept of a Green Pharmacy was officially established in Brazil under the name Living Pharmacy by the Ministry of Health (Regulation MS/GM No. 886/2010) as an official part of the Public Health Service. The name Living Pharmacy, originally proposed by the late Prof. Francisco Matos, refers to a model involving cultivation and processing of medicinal plants and the dispensation of herbal drugs and derived phytomedicines. This paper aims to discuss the main aspects in setting up a Green Pharmacy are considered in the light of the successful experience of the "Farmácia da Natureza da Terra de Ismael", which involves the cultivation of medicinal herbs,

production and quality control of active ingredients and products, medical care and the distribution of medicinal plants and herbal medicines. The costs of production were checked as well as the impact on the level of care and service provision. It was noted the need for adequacy of the Pharmacy to the regulation related to Living Pharmacy besides the need to define the source of funds for project maintenance in advance with an estimated spending.

Keywords: Herbal medicines. Medicinal plants. Phytotherapy. Pharmacy.

Introdução

O projeto Farmácia Viva, implantado pelo Prof. Francisco Matos e sua equipe no Ceará tornou-se um programa de medicina social, com o objetivo de oferecer assistência farmacêutica fitoterápica a entidades públicas e comunidades regionais interessadas em utilizar plantas medicinais como recurso terapêutico sem fins lucrativos; estudar cientificamente as plantas medicinais, desde a fase de cultivo das espécies até à produção dos fitoterápicos, e, distribuir os produtos obtidos a partir das espécies selecionadas.

Neste contexto, as Farmácias Vivas podem ser classificadas de acordo com a distinção dos serviços prestados à população. Algumas trabalham especificamente com a manipulação de chás e outras, além da manipulação, distribuem mudas e preparados farmacotécnicos como: pomadas, xaropes e cápsulas. Destacam-se, como vantagens deste programa, o estímulo ao desenvolvimento da produção local e a produção de plantas em baixa escala, o que permite garantir um maior controle sobre as variáveis que podem surgir em relação às plantas, permitindo assegurar a qualidade das espécies cultivadas (MATOS, 1994 e 1998).

Diante do exposto, a Farmácia Viva apresenta-se como peça-chave de um modelo nacional que abrange sustentabilidade ambiental e socioeconômica, contribuindo para a conservação de

espécies vegetais e para a preservação e valorização do conhecimento tradicional e popular sobre o uso de plantas medicinais. Além disso, contribui com a Saúde Pública uma vez que disponibiliza fitoterápicos à população, promove a formação e qualificação de profissionais envolvidos na cadeia de produção desses medicamentos. O exemplo de sua importância pode citar o Programa de Fitoterapia implantado na Casa Espírita Terra de Ismael, em funcionamento há 10 anos, subsidiado por doações e mantido com trabalho voluntário. Nesta instituição o programa mantém-se, independente da atuação política do município, por um grupo de profissionais na área da saúde e pesquisadores vinculados à Universidade de Ribeirão Preto (Unaerp) e à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Este trabalho teve como objetivo verificar os custos e o impacto em nível de atendimento e prestação de serviço em unidade de Farmácia Viva, a partir da experiência da Farmácia da Natureza da Terra de Ismael.

Materiais e Métodos

Para proceder à investigação, foi realizado estudo de caso, que teve como base a observação dos aspectos fundamentais para implantação da Farmácia Viva, a partir da identificação e coleta de informações do arquivo documental, no período compreendido entre 1995 e 2012 do Projeto Farmácia da Natureza da Terra de Ismael.

Resultados e Discussão

Na Farmácia da Natureza foram produzidos anualmente 185 tipos de produtos, incluindo extratos fluidos e aquosos, tinturas, pomadas, xaropes, chás, sabonetes, shampoos, bem como medicamentos homeopáticos. Todos os insumos ativos vegetais foram produzidos a partir de plantas mantidas e cultivadas em cultivo orgânico. A coleção de plantas medicinais compreende mais de 250 espécies.

No período do estudo foram realizados cerca de 1500 atendimentos médicos por ano com dispensação gratuita dos medicamentos produzidos. Embora o volume de atendimento da Terra de Ismael possa parecer inexpressivo diante da realidade do SUS, onde a demanda é muito maior, o alcance desta Farmácia Viva é mais abrangente, uma vez que neste ambiente o objetivo é um atendimento integral ao paciente e não apenas à dispensação de fitoterápicos.

Os custos com insumos para a produção dos fitoterápicos no ano de 2011 foram cerca de R\$ 40.000,00. Este resultado mostra que, é necessário estabelecer um plano de ação permanente de captação de recursos visando à produção agrícola e de medicamentos, de modo contínuo.

Ao observar os desdobramentos da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, em nível estadual e municipal, constata-se a ausência de clareza em relação à participação do setor estadual nos programas do SUS, cabendo aos municípios criarem mecanismos legais de parceria público/privada. A situação reflete o desinteresse dos órgãos públicos diante de projetos geridos por organizações não governamentais, as quais ficam impactadas pelo rigor das normas técnicas da RDC nº18 de 3 de abril de 2013 (BRASIL, 2013) para o funcionamento como Farmácia Viva e pela falta de

recursos para manter as atividades que exercem neste contexto.

Verificou-se também a necessidade de adequação da Farmácia, com prazos pré-definidos, estimando-se pelo menos dois anos para que as iniciativas já estabelecidas possam estar em conformidade com as exigências da ANVISA. Faz-se necessária uma política de incentivo através da criação de fomento específico para adequação de programas vigentes e flexibilidade na obtenção de matéria-prima, podendo-se adquirir insumos vegetais de arranjos produtivos locais e pequenos produtores. Destaca-se a importância da inclusão de Instituições de Ciência e Tecnologia para dar suporte aos projetos, notadamente no controle de qualidade e desenvolvimento de produtos.

Conclusões

A partir da experiência da Farmácia da Natureza da Terra de Ismael, foi possível verificar a viabilidade do programa de Farmácia Viva pelo terceiro setor, e a necessidade de parcerias com o governo municipal e estadual para ampliação das atividades já desenvolvidas. Além disso, há necessidade de se definir a fonte de recursos para manutenção do projeto, tendo antecipadamente uma estimativa de custos. Em longo prazo, deve-se mensurar o impacto que o projeto causa no município e o acréscimo na melhoria do nível de saúde da população.

Referências

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Resolução RDC nº 18*, de 3 de abril de 2013. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do

Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 5 abr. 2013. Seção 1, p. 67, 2013.

MATOS, F. A. A. *Farmácias Vivas*. 2ª ed. EUFC. Fortaleza. 1994.

MATOS, F.A.A. *Farmácias Vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades*. EUFC. Fortaleza. 1998.

Óleos essenciais das raízes das espécies de *Philodendron maximum*, *P. solimoesense* e *P. goeldii* (Araceae)

Essential oils from the roots of *Philodendron maximum*, *P. solimoesense* and *P. goeldii* (Araceae) species

¹SILVA, Jéssica I. M.; ¹SOUZA, Maria C. S.; ²SOARES, Maria L. C.; ³COSTA, Reinaldo C.; ¹NUNEZ, Cecília V.*

¹Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA, Coordenação de Tecnologia e Inovação - COTI, Laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia - LABB.

²Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA, Coordenação de Biodiversidade.

³Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA, Laboratório de Estudos Sociais -LAES, Coordenação de Sociedade, Ambiente e Saúde - CSAS.

*Correspondência: cecilia@inpa.gov.br

Resumo

Espécies de *Philodendron* são usadas popularmente para o tratamento de mordidas de serpentes, analgésico, entre outros. Estudos prévios identificaram extratos com atividade bactericida e antiprotozoária. O objetivo deste estudo foi investigar a produção e rendimento dos óleos essenciais em raízes de *P. maximum*, *P. solimoesense* e *P. goeldii* e avaliar os seus potenciais antibacterianos. *P. maximum* (dois espécimes, óleos 1 e 2) e *P. solimoesense* (óleo 3) foram coletados no INPA/AM e *P. goeldii* (óleo 4) e *P. solimoesense* (óleo 5) em Urucu/AM. Materiais vegetais frescos tiveram maior rendimento de óleo que os secos. Para o óleo 1, os constituintes majoritários foram: β -cariofileno (28,29%), germacreno-D (13,22%) e α -copaeno (11,52%). O óleo 2 foi constituído majoritariamente por: undecanol (26,54 %), lactato de butil-butila (12,59 %), pentadecanol (11,94%) e octadeceno (11,82%). O óleo 3 possui undecanol (13,52%), β -bisaboleno (11,64%), *trans*- γ -bisaboleno (10,65%) e β -cariofileno (10,18%). No óleo 4 foi observada a predominância de limoneno (42,27%), β -cariofileno (15,03 %) e α -humuleno (10,40 %). Enquanto no óleo 5, os constituintes majoritários foram β -cariofileno (33,97%) e α -humuleno (18,23%). Os constituintes químicos presentes simultaneamente nos óleos foram: undecanol, β -cariofileno e β -acoradieno. Quanto à atividade antibacteriana, o óleo 4 apresentou, na bioautografia, atividade contra *Corynebacterium glutamicum*.

Palavras-chave: *Philodendron maximum*. *Philodendron solimoesense*. *Philodendron goeldii*. Terpenos. Bioautografia. Araceae.

Abstract

Philodendron species are popularly used to treat snake bites, analgesic, among other and previous studies reported extracts with antibacterial and antiprotozoal activity. The aim of this study was to investigate the essential oil production in roots of *P. maximum*, *P. solimoesense* and *P. goeldii* and to evaluate their antibacterial activity. *P. maximum* (two specimens, oils 1 and 2) and *P. solimoesense* (oil 3) were collected in INPA/AM and *P. goeldii* (oil 4) and *P. solimoesense* (oil 5) were collected in Urucu/AM. Fresh material afforded higher essential oil yield than dry. The major constituents were: β -caryophyllene (28.29 %), germacrene-D (13.22%) and α -copaene (11.52%) for oil 1. The oil 2 was mainly constituted for: undecanol (26.54%) of butyl lactate butiril (12.59%), pentadecanol (11.94%) and octadecene (11.82%). The oil 3 consists of undecanol (13.52%), β -bisabolene (11.64%), *trans*- γ -bisabolene (10.65%) and β -caryophyllene (10.18%). In the oil 4 was observed predominantly limonene (42.27 %), β -caryophyllene (15.03%) and α -humulene (10.40%). And the oil 5, the major constituents were β -caryophyllene (33.97%) and α -humulene (18.23%). The chemical constituents simultaneously present in all oils were: undecanol, β -caryophyllene and β -acoradieno. For antibacterial activity, the oil 4 showed antimicrobial activity against *Corynebacterium glutamicum* by bioautographic.

Keywords: *Philodendron maximum*. *Philodendron solimoesense*. *Philodendron goeldii*. Terpenes. Bioautography. Araceae.

Introdução

A família Araceae Juss possui uma distribuição subcosmopolita, com 117 gêneros e 3.300 espécies (BOYCE e CROAT, 2012), sendo a maioria destas distribuídas na América do Sul. No Brasil, o conhecimento de Araceae encontra-se ainda bastante incompleto por falta de estudos botânicos intensivos; Coelho e colaboradores (2014) citam 36 gêneros e 476 espécies nativas no país, tendo, assim, uma alta diversidade ao nível genérico. Dentre os gêneros com maior número de espécies se destacam *Anthurium* e *Philodendron*, com muitos representantes nativos do Brasil (OTTOBELLI et al., 2011).

As folhas de *Philodendron Schott* têm uso na medicina popular como purgativas drásticas, diuréticas, anti-hidrópicas e adstringentes, úteis na erisipela, no reumatismo, nas otites e na epidermite (CORRÊA, 1984). Os compostos alquil e arilresorcinol foram isolados das folhas e galhos de

P. angustisectum, *P. erubescens*, *P. radiatum* e *P. scandens* (REPPSTRUP e BOLL, 1985), estes compostos são os responsáveis pelas atividades causadoras de dermatite alérgica ocasionada por plantas deste gênero (KNIGHT et al., 1996).

P. scabrum K. Krause é utilizado, principalmente, pela população do baixo Madeira, Porto Velho e Rondônia, no tratamento de mordida de serpente e a infusão dos talos é utilizada como analgésico (OTTOBELLI et al., 2011). Existem registros na literatura relatando que espécies do gênero *Philodendron* apresentam constituintes químicos possuidores de atividade bactericida e antiprotozoárias contra *Trypanosoma cruzi* e *Trichomonas vaginalis*, dentre as quais se destaca *P. bipinnatifidum* Schott (MUELAS-SERRANO et al., 2000).

As raízes de *P. bipinnatifidum* são utilizadas como purgante, hemostática e vermífuga (NOELLI, 1998). No óleo essencial extraído das raízes de *P. scabrum* foram detectados óxido de cariofileno, α -copaeno, β -

bisaboleno, α -zingibereno, α -bergamoteno, α -curcumeno, óxido de humuleno, α - e β -pineno e limoneno (OTTOBELLI et al., 2011).

Os óleos essenciais são compostos voláteis complexos, caracterizados por odor forte. Apresentam grande interesse para a indústria e para a pesquisa científica devido às atividades antimicrobiana, antioxidante, antifúngica, antiviral e antiparasitária além de muitos apresentarem fragrâncias que são utilizadas na indústria cosmética (BAKKALI et al., 2008).

São formados pelo metabolismo secundário das plantas e provém predominantemente da rota metabólica do mevalonato. Entre as principais substâncias presentes em óleos essenciais estão os sesquiterpenos: *trans*-cariofileno, germacreno-D, α -humuleno, entre outros, os quais, segundo a literatura, apresentam atividades antibacterianas, fungicidas e inseticidas (ALMEIDA, DELACHIAVE e MARQUES, 2005).

Assim, o presente estudo visou conhecer a composição química dos óleos essenciais produzidos por espécies de *Philodendron maximum*, *P. goeldii* e *P. solimoesense*, avaliando o seu rendimento e a sua atividade antibacteriana. Pela literatura consultada, este é o primeiro estudo desse tipo com as espécies citadas.

Material e Métodos

Foram coletadas raízes de dois indivíduos de *P. maximum* e raízes de *P. solimoesense* no Bosque da Ciência – INPA, AM, em setembro de 2012, e que serão citadas no texto como espécimes 1, 2 e 3, respectivamente. Parte do material foi armazenado em freezer e a outra parte secou em temperatura ambiente. Foram coletadas raízes de *P. goeldii* e *P. solimoesense* em Urucu, AM, em outubro de 2012, que serão citadas como espécimes 4 e 5. As

espécies foram identificadas pela especialista do grupo, Dra. Maria de Lourdes da Costa Soares.

As raízes foram cortadas em pequenos pedaços e pesadas. A extração do óleo foi feita por meio da técnica de hidrodestilação em sistema Clevenger modificado (SIMÕES et al., 2003), as amostras foram colocadas em balões de três litros, e cobertas com água destilada. Cada balão de destilação foi aquecido por cerca de quatro horas. Os óleos essenciais extraídos foram armazenados em frasco âmbar e depois refrigerados.

A análise dos óleos dos espécimes 1, 2, 3, 4 e 5 foi feita através de Cromatografia Gasosa interfaciada com um Detector de Ionização por Chama (CG-DIC) (Modelo: QP201, marca: Shimadzu, país: Japão) e a identificação das substâncias presentes foi feita através de Cromatografia Gasosa com detecção por Espectrometria de Massas (CG-EM) (Modelo: QP2010MS, marca: Shimadzu, país: Japão). As amostras foram injetadas na concentração de 1 mg/mL utilizando-se hélio como gás de arraste nas mesmas condições nos dois equipamentos. Para o cálculo do índice de Kovats foi utilizado o padrão de hidrocarbonetos C7-C30 e os cromatogramas das amostras foram comparados aos da literatura especializada (ADAMS, 2001).

Com o intuito de verificar a atividade antibacteriana dos óleos de *Philodendron*, os óleos 4 e 5 foram avaliados pela técnica de bioautografia, pois apenas estes apresentaram massa suficiente para fazer a análise. Nesta técnica, as placas de sílica gel foram cortadas no tamanho de 1,5 cm de largura por 7 cm altura, e receberam 4 mg do óleo essencial, sendo em seguida submetidas ao sistema de eluição: Hexano/DCM 1:1, depois desse processo foram acondicionadas em placas de Petri, onde foram vertidos os meios de cultura com os micro-organismos.

Os micro-organismos testados foram inoculados em três mL de meio Mueller-Hinton e cresceram por 24 horas em agitador de bancada nas temperaturas de 30 e 37°C de acordo com a necessidade de cada um. Posteriormente, foram realizadas diluições destes inóculos no mesmo meio de cultura até obter o padrão de turvação 0,5 comparado à escala de McFarland, que corresponde a aproximadamente 150 milhões de bactérias por mL. Foram adicionados 100 µL de cada inóculo a 10 mL de meio Mueller-Hinton Agar antes deste meio gelificar.

O meio de cultura contendo os inóculos foi vertido nas placas de Petri contendo as cromatoplasmas e após a gelificação, as placas foram levadas à estufa

nas temperaturas de 30 ou 37°C durante 24 horas. Após o crescimento dos micro-organismos, foi observada, quando presente, a ocorrência de zonas de inibição do crescimento, que correspondem à atividade antibacteriana dos extratos. Como controle negativo foi utilizado o solvente no qual os extratos foram dissolvidos e como controle positivo foi utilizado o antibiótico oxitetraciclina.

Resultados

O rendimento dos óleos essenciais, em relação ao estado de armazenagem das raízes após a coleta, está sumarizado na **TABELA 1**.

TABELA 1. Rendimento dos óleos essenciais de *Philodendron*.

	Espécie	Massa das raízes (g)	Rendimento (%)
Fresco	<i>P. maximum</i> ¹	94,18	0,2009
	<i>P. maximum</i> ¹	84,52	0,2121
	<i>P. solimoense</i> ¹	106,99	0,2007
Seco	<i>P. maximum</i> ¹	24,18	0,1521
	<i>P. solimoense</i> ¹	4,70	0,0319
	<i>P. goeldii</i> ²	528,28	0,1366
	<i>P. solimoense</i> ²	345,07	0,1049

Legenda: ¹Coletados no Bosque da Ciência, ²Coletados em Urucu.

Os resultados da quantificação e identificação dos componentes dos óleos essenciais dos cinco espécimes de *Philodendron*, através da análise por CG/DIC e CG/EM, permitiram identificar um total de 77 componentes químicos, distribuídos entre os espécimes: *P. maximum* (óleo 1 e 2), *P.*

solimoense (óleo 3), *P. goeldii* (óleo 4) e *P. solimoense* (óleo 5). Na **TABELA 2** estão mostrados os constituintes encontrados, além do tempo de retenção das substâncias e dos índices de retenção calculados.

TABELA 2. Composição química dos óleos essenciais obtidos de espécies de *Philodendron*.

Nº	Constituinte	TRS	IRC	Óleo 1 Área%	Óleo 2 Área%	Óleo 3 Área%	Óleo 4 Área%	Óleo 5 Área%
1	α -tujeno	6,288	924	-	-	-	2,62	1,06
2	canfeno	6,710	941	-	-	-	0,43	-
3	β -pineno	7,532	973	-	-	-	2,03	1,36
4	mirceno	7,899	988	-	-	-	0,54	-
5	δ -careno	8,596	1010	-	-	-	2,37	-
6	limoneno	9,233	1028	-	-	-	42,27	7,57
7	ciclo pentadieno	9,254	1028	-	-	1,33	-	-
8	menta-2,4(8)-diene	11,463	1088	-	-	-	0,67	-
9	terpien-4-ol	15,112	1176	3,12	0,52	-	-	-
10	metil-nonoato	17,350	1229	-	2,00	0,58	-	-
11	α -cubebeno	22,572	1351	-	-	-	-	1,68
12	lactato de butil butirila	22,573	1351	5,85	12,59	7,27	2,78	-
13	α -longipeneno	22,936	1359	-	-	-	-	0,65
14	α -copaeno	23,485	1371	11,52	-	-	6,11	9,88
15	undecanol	23,694	1376	1,11	26,54	13,52	3,84	2,29
16	α -patchouleno	24,208	1389	-	-	-	-	0,23
17	β -elemeno	24,283	1391	-	-	-	-	0,34
18	longipineno	24,702	1401	-	-	-	0,44	-
19	isocariofileno	24,992	1408	-	-	-	-	0,40
20	α -cis-bergamoteno	25,228	1414	-	-	-	-	0,38
21	β -cariofileno	25,517	1421	28,29	4,04	10,18	15,03	33,97
22	α -ionona	25,971	1432	-	-	-	-	0,19
23	α -trans-bergamoteno	26,167	1436	-	1,06	2,11	-	-
24	γ -elemeno	26,169	1437	-	-	3,72	-	2,59
25	6,9-guaiadieno	26,322	1440	-	-	-	-	0,57
26	cis-muurola-3,5-diene	26,568	1446	-	-	-	-	0,15
27	α -neo-cloveno	26,903	1454	1,53	-	-	-	0,72
28	β -farneseno	27,000	1457	-	-	9,07	-	-
29	α -humuleno	27,003	1457	1,05	-	-	10,40	18,23

30	docenal	27,188	1461	-	-	-	-	0,70
31	β -acoradieno	27,620	1472	3,82	9,90	4,91	2,18	0,81
32	γ -gurgujeno	27,835	1477	-	-	-	-	0,68
33	carota-5,8-dieno	27,843	1477	-	-	-	0,54	0,43
34	germacreno-D	28,023	1482	13,22	-	-	-	-
35	γ -curcumeno	28,026	1482	-	-	-	0,61	1,14
36	biciclogermacreno	28,426	1492	0,69	-	-	-	-
37	γ -amorfeno	28,599	1496	-	-	-	1,02	-
38	β -selineno	28,599	1496	-	-	-	-	0,76
39	α -muuroleno	28,795	1501	-	1,26	-	0,59	1,53
40	α -bulneseno	29,086	1508	2,54	-	-	0,36	-
41	α -farneseno	29,113	1509	-	1,53	-	-	-
42	δ -amorfeno	29,115	1509	-	-	-	-	0,64
43	β -bisaboleno	29,119	1509	-	-	11,64	-	-
44	β -sesquifelandreno	29,349	1515	-	-	-	-	0,38
45	<i>cis</i> - γ -bisaboleno	29,354	1515	1,85	-	-	-	-
46	éter de italiceno	29,376	1516	-	2,05	-	-	-
47	α -cadineno	30,277	1539	-	1,82	1,41	-	-
48	δ -cadineno	29,709	1524	6,18	-	-	2,54	6,40
49	<i>trans</i> - γ -bisaboleno	30,038	1533	-	-	10,65	-	-
50	zoraneno	30,059	1533	-	-	-	1,35	0,41
51	<i>trans</i> -cadinina-1,4-dieno	30,442	1543	-	-	4,72	0,45	0,74
52	<i>trans</i> -dauca-4 (11),7-dieno	30,810	1552	-	2,04	-	-	-
53	nerolidol	31,233	1563	2,67	-	-	-	-
54	óxido de cariofileno	31,523	1571	-	1,03	0,70	-	-
55	γ -cupreno	30,175	1536	-	-	2,87	-	-
56	α -cadineno	30,277	1539	-	-	1,41	-	-
57	α -calacoreno	30,806	1552	-	-	-	-	0,20
58	δ -cupreno	30,810	1552	-	-	0,41	-	-
59	maaliol	31,256	1564	-	-	0,72	-	-
60	carofenol	31,520	1570	-	-	-	-	0,69
61	cedrol	32,685	1600	-	1,26	0,57	-	-
62	tetradecanol	35,452	1675	-	-	-	0,35	-
63	<i>epi</i> - α -bisabolol	35,867	1686	-	-	1,10	-	-
64	acetato de cariofileno	36,447	1701	-	-	-	0,40	0,99
65	farnesal	45,270	1721	-	5,40	-	-	-

66	pentadecanol	50,759	1780	-	11,94	-	-	-
67	octadeceno	50,937	1782	-	11,82	-	-	-
68	isobutirato de nerodila	51,488	1788	-	2,79	-	-	-
69	hexadecanol	42,666	1880	-	-	1,03	-	-
70	musk ambrete	45,267	1931	2,49	-	-	-	-
71	pseudofitol	50,759	2037	5,72	-	-	-	-
72	falcarinol	50,935	2043	6,46	-	-	-	-
73	octadecanol	51,485	2062	1,73	-	-	-	-
74	ácido linoleico	50,758	2137	-	-	4,64	-	0,63
75	ácido oleico	50,935	2143	-	-	4,14	-	-
76	docoseno	51,485	2162	-	-	0,89	-	-
77	metil-labdanolato	58,113	2366	0,07	0,33	-	-	-

Legenda: TRS: Tempo de Retenção das Substâncias e IRC: Índice de Retenção Calculado.

Os resultados dos ensaios antibacterianos pelo método de bioautografia para os óleos 4 e 5 estão indicados na **TABELA 3**, frente às seguintes bactérias: *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus cereus*, *Corynebacterium glutamicum*, *Edwardsiella tarda*,

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Nocardia brasiliensis*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella enteritidis*, *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus*.

TABELA 3: Resultados do ensaio antibacteriano pelo método da bioautografia para os óleos essenciais de *Philodendron goeldii* e *P. solimoense*.

Bactéria	<i>P. goeldii</i> (óleo 4)	<i>P. solimoense</i> (óleo 5)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	-	-
<i>Bacillus cereus</i>	-	-
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	+	-
<i>Edwardsiella tarda</i>	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-
<i>Nocardia brasiliensis</i>	-	-
<i>Providencia rettgeri</i>	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	-
<i>Salmonella enteritidis</i>	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-

Legenda: (+) inibição de crescimento; (-) não houve inibição do crescimento.

Discussão

Houve variação no rendimento dos óleos essenciais em relação ao estado de armazenagem das raízes a serem submetidas à extração, onde para todos os espécimes estudados, o material fresco gerou maior rendimento de óleo essencial, em torno de 0,2% enquanto o rendimento dos óleos a partir de raízes secas ao ar livre foi em torno de 0,1%.

Os constituintes majoritários para o óleo 1 (*P. maximum*) foram β -cariofileno (28,29%), germacreno-D (13,22%) e α -copaeno (11,52%). Para o óleo 2 (*P. maximum*), os constituintes majoritários foram undecanol (26,54%), lactato de butil butirila (12,59%), pentadecanol (11,94%) e octadeceno (11,82%). O óleo 3 (*P. solimoense*) é constituído em sua maioria por undecanol (13,52%), β -bisaboleno (11,64%), *trans*- γ -bisaboleno (10,65%) e β -cariofileno (10,18%). No óleo 4 (*P. goeldii*) observou-se a predominância limoneno (42,27%), β -cariofileno (15,03 %) e α -humuleno (10,40%). No óleo 5 (*P. solimoense*), os principais constituintes foram β -cariofileno (33,97%) e α -humuleno (18,23%).

Os constituintes encontrados simultaneamente em todos os óleos essenciais obtidos de espécimes de *Philodendron* coletados para este trabalho foram: undecanol, β -cariofileno e β -acoradieno. Sendo que o β -cariofileno apresenta um teor elevado, com um percentual variando de 4,04 a 33,97%.

Num levantamento bibliográfico realizado para buscar atividades biológicas descritas para as substâncias majoritárias encontradas nos óleos essenciais das espécies de *Philodendron* deste trabalho mostra que o germacreno-D é um potente agente antimicrobiano para bactérias gram-positivas (DUARTE, 2006). Estudos clínicos mostraram que o β -cariofileno é potencialmente eficaz como antibiótico, anestésico e anti-inflamatório

(REINSVOLD et al., 2011). Apresenta também atividade espasmolítica (CABO et al., 1986). Fernandes e colaboradores (2007) descreveram atividade anti-inflamatória para α -humuleno. Estudos com roedores mostraram resultados positivos com o limoneno, no tratamento de tumores malignos, quando administradas isoladamente na dieta alimentar na sua forma enantiômera (*D*-limoneno), na terapia de câncer de mama, pâncreas e próstata (CROWELL, SIAR AYOUBI e BURKE, 1996).

Na literatura consultada, há apenas três estudos prévios realizados com óleos essenciais obtidos de outras espécies do gênero *Philodendron*. Viana e colaboradores (2002) mostram que os óleos essenciais das raízes de *P. acutatum* produzem como constituintes majoritários α - e β -pineno, com um percentual em torno de 23,0%, as cetonas 2-undecanona e 2-tridecanona, com um percentual variando entre 21,8 a 34,3%, e o β -bisaboleno, com concentração variando entre 0,8 e 49,5%, tendo amostrado seis espécimes coletados no norte do Brasil. Ottobelli e colaboradores (2011) identificaram no óleo essencial extraído das raízes de *P. scabrum* óxido de cariofileno, α -copaeno, β -bisaboleno, α -zingibereno, α -bergamoteno, α -curcumeno, óxido de humuleno, α - e β -pineno e limoneno. Bezerra e colaboradores (2002) realizaram um estudo da composição química do óleo essencial das raízes de *P. imbe*, e os constituintes majoritários detectados foram o α - e β -pineno, com 13,3% e 15,8%, respectivamente, limoneno 15,5%, espatulenol 14,2% e óxido de cariofileno 10,3%.

O presente estudo mostra que os cinco óleos essenciais de *Philodendron* apresentam diferenças significativas quanto à sua constituição química. Pois, mesmo indivíduos da mesma espécie (*P. maximum*) coletados no mesmo local (Bosque da Ciência) não compartilham todos os constituintes químicos. Um exemplo é o germacreno-D, que está presente no óleo 1, e constitui 13,22% de sua

composição, e não está presente nos demais óleos. Também espécies iguais (*P. solimoense*) coletadas em locais diferentes não compartilham todos os constituintes, como: α -humuleno presente no óleo 5 (coletado no Bosque da Ciência), com um percentual de 18,23%, e ausente no óleo 3 (coletado em Urucu).

Neste estudo foi possível avaliar a ação antibacteriana dos óleos essenciais de *P. goeldii* (óleo 4) e *P. solimoense* (óleo 5) por meio da técnica de bioautografia, onde somente o óleo 4 inibiu o crescimento da *Corynebacterium glutamicum*. *C. glutamicum* apesar de não ser uma bactéria patogênica ao homem, pode servir como modelo para selecionar extratos que possam ser ativos contra *Corynebacterium diphtheria*, que é patogênica para humanos e causa difteria. O óleo ativo apresentou na sua composição química o limoneno como principal constituinte (42,27%). Este resultado incentiva a avaliação do limoneno puro sobre *C. glutamicum* a fim de determinar se é o responsável pela atividade observada.

Estes resultados enfatizam as potencialidades de uso de espécies Amazônicas, que podem vir a entrar em novas cadeias produtivas e gerar recursos para as populações locais.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq pelos auxílios financeiros concedidos (CT-Agro/CNPq, PPBio/CNPq e REPENSA/CNPq/FAPEAM), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas-FAPEAM pela bolsa de iniciação científica concedida e pelo auxílio financeiro concedido. Ao Centro de Biotecnologia da Amazônia-CBA pelas análises de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e Cromatografia Gasosa com detector de

ionização por chama (CG-DIC) dos óleos de *Philodendron*.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Referências

- ADAMS, R.P. *Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Quadrupole Mass Spectroscopy*. Carol Stream: Allured Publ. Corp, USA, 456 p. 2001. ISBN-13: 978-1932633214.
- ALMEIDA, L.F.R.; DELACHIAVE, M.E.A.; MARQUES, M.O.M. Composição do óleo essencial de rubim (*Leonurus sibiricus* L. - Lamiaceae). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, Botucatu, v.8, n.1, p. 35-38. 2005. ISSN: 1983-084X.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils: a review. Elsevier, *Food and Chemical Toxicology*, USA, v.46, p.446-475. 2008. ISSN: 0278-6915
- BEZERRA, M.Z.B.; ANDRADE-NETO, M.; FREITAS, R.M.; FEITOSA C.M. The root oil of *Philodendron imbe* Schott (Araceae). Taylor & Francis, *Journal Essential Oil Research*, USA, v.14, p.56-57. 2002. ISSN: 2163-8152.
- BOYCE, P.C.; CROAT, T.B. *The Überlist of Araceae: Totals for published and estimated number of species in aroid genera*. Disponível em: <<http://www.aroid.org/genera/120110uberlist.pdf>>. Acesso em: 02/02/2015. 2012.
- CABO, J.; CRESPO, M.E.; JIMÉNEZ, J.; ZARZUELO, A. The spasmolytic activity of various aromatic plants from the province of Granada. The activity of the major components of their essential oils.

Plantes médicinales et phytothérapie, v.20, p. 213-218. 1986.

COELHO, M.A.N.; SOARES, M.L.; CALAZANS, L.S.B.; GONÇALVES, E.G.; ANDRADE, I.M. DE; PONTES, T.A.; SAKURAGUI, C.M.; TEMPONI, L.G.; BUTURI, C.; MAYO, S. *Araceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2014. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB51>>. Acesso em: 18/01/2016.

CORRÊA, M.P. *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*, Imprensa Nacional: Rio de Janeiro, v. II e III. 1984.

CROWELL, P.L.; SIAR AYOUBI, A.; BURKE, Y.D. Antitumorigenic effects of limonene and perillyl alcohol against pancreatic and breast cancer. Springer, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, n.401, p.131-136.1996. ISSN: 0065-2598.

DUARTE, M.C.T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. *Multi Ciência*, Unicamp, n.7, p.1-16. 2006. ISSN: 1806-2946.

FERNANDES, E.S.; PASSOS, G.F.; MEDEIROS, R.; CUNHA, F.M.; FERREIRA, J.; CAMPOS, M.M.; PIANOWSKI, L.F.; CALIXTO, J.B. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. Elsevier, *Journal of Ethnopharmacology*, USA, v.110, p.323-333. 2007. ISSN: 0378-8741.

KNIGHT, T.E.; BOLL, P.; EPSTEIN, W.L.; PRASAD, A.K. Resorcinols and Catechols: A Clinical Study of Cross-sensitivity. Elsevier, *American Journal of Contact Dermatitis*, USA, v.7, p.138-145. 1996. ISSN: 1532-8163.

MUELAS-SERRANO, S.; NOGAL, J.J.; MARTÍNEZ-DÍAZ, R.A.; ESCARIO, J.A.; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, A.R.; GÓMEZ-BARRIO, A. In vitro screening of American plant extracts on *Trypanosoma cruzi* and *Trichomonas vaginalis*. Elsevier, *Journal of Ethnopharmacology*, USA, v.71, p.101-107. 2000. ISSN: 0378-8741.

NOELLI, F.S. Múltiplos usos de espécies vegetais pela farmacognosia guarani através de informações históricas. *Diálogos*, v.2, p.117-199. 1998.

OTTOBELLI, I.; FACUNDO, V.A.; ZULIANI, J.; LUZ, C.C.; BRASIL, H.O.B.; MILITÃO, J.S.L.T.; BRAZ-FILHO, R. Estudo químico de duas plantas medicinais da Amazônia: *Philodendron scabrum* K. Krause (Araceae) e *Vatairea guianensis* Aubl. (Fabaceae). INPA, Manaus. *Acta Amazonica*, v.41, p.393-400. 2011. ISSN 0044-5967.

REINSVOLD, R.E.; JINKERSON, R.E.; RADAKOVITS, R.; POSEWITZ, M.C.; BASU, C. The production of the sesquiterpene β -caryophyllene in a transgenic strain of the cyanobacterium *Synechocystis*. Elsevier, *Journal of Plant Physiology*. USA, v.168, n.8, p.848-852. 2011. ISSN: 0176-1617.

REFFSTRUP, T.; BOLL, P. M. Allergenic 5-alkyl- and 5-alkenylresorcinols from philodendron species. Elsevier, *Phytochemistry*, USA, v.24, n.11, p. 2563-2565. 1985. ISSN: 0031-9422.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; PALAZZO DE MELO, J.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R.(org.) *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. 5ª Ed. Editora da UFRGS/Editora da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis. cap. 18, p. 475. 2003.

VIANA, F.; ANDRADE-NETO, M.; POULIQUEN, Y.B.; LUCIE, V.G. Chemical Composition of the Essential Oil from Roots of *Philodendron acutatum* Schott. Taylor & Francis, *Journal Essential Oil Research*, USA, v.14, p.172-174. 2002. ISSN: 2163-8152.

Apresentação do manuscrito para submissão

Os manuscritos deverão ser redigidos na ortografia oficial e digitados em papel tamanho A4, espaço duplo, fonte tipo Arial, tamanho 12, com texto justificado, margem de 2 cm em cada um dos quatro lados, incluindo figuras, tabelas e quadros.

Todos os trabalhos envolvendo estudos em humanos ou animais deverão estar acompanhados dos Pareceres do Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos ou em Animais das instituições de vínculo dos autores, com autorização para tais estudos.

1. A 1ª página do manuscrito deve conter os seguintes itens:

- Título em português
- Título em Inglês
- Nome abreviado dos autores
- Vínculo Institucional
- Endereço completo do autor principal
- E-mail do autor principal para correspondência
- Resumo
- Palavras-chave
- Abstract
- Key Word

1.1. Título: estar de acordo com o conteúdo do trabalho, levando em conta o escopo da Revista. Deve ser escrito com a primeira letra da primeira palavra em maiúscula, fonte tipo Arial, tamanho 14, em negrito, espaçamento 1,5. A versão do título na língua inglesa deverá conter as mesmas características da apresentação em português, porém na fonte tamanho 12.

1.2. Autores: o primeiro nome de cada autor deve vir abaixo do título, à esquerda. O nome e o último

sobrenome devem ser por extenso. Os demais sobrenomes devem conter apenas a primeira letra inicial (ex. José Carlos F. P. Oliveira.). No caso de vários autores, seus nomes deverão ser separados por ponto e vírgula.

1.3. Filiação: antes do nome de cada autor deverá constar um número arábico, sobrescrito, indicando seu local de trabalho, com endereço completo (inclusive CEP) e deverá aparecer logo abaixo dos nomes dos autores. Deve-se assinalar o nome do autor principal com um asterisco sobrescrito, para o qual toda correspondência deverá ser enviada.

1.4. Resumo: (máximo de 200 palavras) espaço 1,5 abaixo da filiação. Apresentação concisa dos pontos relevantes do trabalho em um único parágrafo, expondo metodologia, resultados e conclusões.

1.5. Palavras-chave: Apresentadas logo abaixo do resumo as palavras-chave retratam o conteúdo do artigo e servem de referências para a recuperação da informação em base de dados e viabiliza a criação de um vocabulário controlado específico. As palavras deverão ser escritas com a primeira letra em maiúscula e separadas por ponto. O limite máximo é de 6 (seis) palavras.

1.6. Abstract: Apresentar o resumo em inglês, no mesmo formato do redigido em português, evitando traduções literais. Quando não houver domínio do idioma, consultar pessoas qualificadas.

1.7. Keyword: Apresentação das palavras-chave na língua inglesa nas mesmas modalidades das apresentadas em português.

Formatação do Trabalho

2. A 2ª página do manuscrito deve conter os seguintes itens:

2.1. Introdução: estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma área. Deve estar claro o referencial teórico adotado no texto. Extensas revisões da literatura deverão ser substituídas por referências às publicações mais recentes, onde estas revisões tenham sido apresentadas.

2.2. Materiais e Métodos: a descrição dos materiais e dos métodos usados deverá ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e a reprodução do trabalho. Processos e técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, deverão ser referenciados por citação.

2.3. Resultados: apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e, sempre que necessário, acompanhados de tabelas e figuras adequadas. Os dados, quando pertinentes, deverão ser submetidos a uma análise estatística.

2.4. Discussão: restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, evitando-se inferências não baseadas nos mesmos.

Obs.: Eventualmente, Resultados e Discussão poderão ser apresentados num único item.

2.5. Figuras/Tabelas: as figuras, tabelas, ilustrações (gráficos, fotográficas, desenhos, mapas) devem ser em letras maiúsculas seguidas por algarismo arábico, em Arial 12. Quando inseridas na figura, tabela, etc., devem estar com letra do tipo Arial 10 e espaço simples. Seguir o mesmo padrão quando citada no texto, porém entre parênteses, conforme exemplo (TABELA 1, FIGURA 1...). As tabelas não podem ser fechadas por linhas laterais.

Obs.: As figuras, tabelas, quadros, estruturas químicas, fotografias, gráficos, desenhos etc. deverão ser inseridas pelos próprios autores nos locais adequados. As respectivas legendas deverão

ser claras, concisas, sem abreviaturas e localizadas na parte superior das mesmas, bem como, as fontes na parte inferior.

2.6. Notas de rodapé: não serão aceitas.

2.7. Agradecimentos: Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que, de alguma forma, possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores. Este item é opcional e deverá vir antes das Referências.

3. Referências: Deverão seguir as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT nº 6023 e 10520, de acordo com os exemplos a seguir.

3.1. Referência dentro do texto:

Nas citações, as chamadas pelo sobrenome do autor, pela instituição responsável ou título incluído na sentença devem ser em letras maiúsculas e minúsculas e, quando estiverem entre parênteses, devem ser em letras maiúsculas.

Na transcrição textual de parte da obra, de até três linhas, deve estar contido entre "" (aspas duplas). As " (aspas simples) são utilizadas para indicar citação no interior da citação.

Ex.: Segundo Sá (1995, p. 27): "[...] por meio da mesma 'arte de conversação' que abrange tão extensa e significativa parte da nossa existência cotidiana [...]"

Para dois autores, a ordem alfabética dos nomes deverá ser obedecida e seguindo o seguinte padrão:

Ex.: Castro e Silva (1998) analisaram a toxicologia do extrato de *Psidium guajava*.

Para três autores, a regra será semelhante à anterior, separando os dois primeiros autores por meio de vírgula.

Ex.: Amoroso, Costa e Soares (1997) descreveram a propriedade analgésica de toxicologia da *Lippia alba*.

Para mais de três autores, mencionar apenas o nome do primeiro, seguido de e colaboradores e do ano entre parênteses.

Ex.: Silva e colaboradores (1999) confirmaram o efeito broncodilatador de *Mikania glomerata*.

3.1.2 No final da citação. Nome do(s) autor (es) em letra maiúscula seguido do ano, a página é opcional.

Ex.: A produção de lítio começa em Searles Lake, Califórnia, em 1928 (MUMFORD, 1949, p. 513).

Para dois autores, os nomes deverão ser separados pela letra (e) e obedecida a ordem alfabética.

Ex.: (CASTRO e SILVA, 1998)

Para três autores, os nomes deverão ser separados por vírgula e pela letra (e) e vírgula antes do ano.

Ex.: (ALBUQUERQUE, LIMA e SOUSA, 2000)

Para mais de três autores deverá ser informado

apenas o nome do primeiro autor, seguido de et al. e do ano.

Ex.: (SILVA et al.,1999) ou (SILVA et al., 1995a,b).

A expressão apud – citado por, conforme, segundo – pode, também, ser usada no texto.

Ex.: Segundo Silva (1983 apud ABREU, 1999, p. 3) diz ser [...].

Obs: As citações diretas, no texto, com mais de três linhas, devem ser destacadas com recuo de 4 cm da margem esquerda, com letra menor que a do texto utilizado e sem as aspas.

3.2. Referências no final do artigo:

Os elementos essenciais e complementares devem ser apresentados em sequência padronizada. Os elementos essenciais devem ser **ordenados por: autor(es), título, edição, local, editora, ano e páginas consultadas**, que deverão ser ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor e os demais autores separados por ponto e vírgula, todos os sobrenomes em caixa alta.

As referências são alinhadas à margem esquerda do texto e de forma a se identificar individualmente cada documento, em espaço simples, e separadas entre si com espaço duplo. O recurso tipográfico (itálico) para destacar o título.

Cada referência bibliográfica deve vir acompanhada dos hyperlinks das publicações ou citações de páginas da web. O grupo de link aceito é CrossRef, PubMed e Links.

Inserindo hyperlink [CrossRef]:

Caso a referência citada possua o número DOI (Digital Object Identifier ou Identificador de Objeto Digital) o seu endereço terá o formato <http://dx.doi.org/númeroDOI>.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T.A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. Química Nova. UFF, 2005. p.28-678.

No exemplo acima, a referência possui número DOI igual a 10.1590/S0100-40422005000400022.

Passo a passo: Neste caso, seleciona a palavra CrossRef pressione Ctrl+K (MSWord para Windows) ou Command+K (MSWord para Mac OS) e cole o endereço <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000400022>. Por fim, a referência terá o seguinte formato:

Ex.: SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. Química Nova. UFF, 2005. p.28-678. [CrossRef]

Obs: O hyperlink deve ser criado apenas sobre a palavra CrossRef, não incluindo os colchetes.

Inserindo hyperlink [PubMed]:

Caso a referência possua, além do DOI, o número PubMed, este deve ter o formato: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/númeroPubMed>. O link PubMed pode ser obtido através do sítio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

ORLIKOVA, B.; MENEZES, J. C. J. M. D. S.; JI, S.; KAMAT, S. P.; CAVALEIRO, J. A. S.;

DIEDERICH, M. Methylendioxy flavonoids: assessment of cytotoxic and anti-cancer potential in human leukemia cells. European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. p.84-173.

No exemplo acima, a referência possui número PubMed igual a 25016375.

Passo a passo: Neste caso, selecione a palavra PubMed, pressione Ctrl+K (MSWord para Windows) ou Command+K (MSWord para Mac OS) e cole o endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25016375>. Adicionalmente, esta referência também possui DOI, que é igual a 10.1016/j.ejmech.2014.07.003. A referência terá o seguinte formato:

Ex.: ORLIKOVA, B.; MENEZES, J. C. J. M. D. S.; JI, S.; KAMAT, S. P.; CAVALEIRO, J. A. S. DIEDERICH, M. Methylendioxy flavonoids: assessment of cytotoxic and anti-cancer potential in human leukemia cells. European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. p. 84, 173. [CrossRef] [PubMed]

Atenção: Se o artigo citado for indexado e tiver [CrossRef] e [PubMed], ambos os links devem ser apresentados ao lado da referência nesta mesma ordem.

Obs: O hyperlink deve ser criado apenas sobre a palavra PubMed, não incluindo os colchetes.

Inserindo hyperlinks [Link]:

As referências que não possuírem [CrossRef] nem [PubMed] e estiverem disponíveis online, coloque o endereço do artigo no hyperlink da palavra [Link]. A referência a seguir não possui registros [CrossRef] nem [PubMed], terá o seguinte formato:

Ex.: NELSON, D. R.;MING, R.;ALAM, M.;SCHULER, M. A. Comparison of cytochrome P450 genes from six plant genomes. *Tropical Plant Biology*, 2008. p. 1-216. [Link]

Obs: O hyperlink deve ser criado apenas sobre a palavra Link, não incluindo os colchetes.

Antes de enviar o manuscrito (e também durante processo de editoração), não se esqueça de testar todos os links das referências; passando o mouse por cima e seguindo as instruções para ver se estão funcionando corretamente.

3.3. Referências Bibliográficas (exemplos):

3.3.1. Livro:

COTTON, F. A.; WILKINSON, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, 5ª ed. Wiley: New York, 1988. ISBN 978-0-471-19957-1.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; PALAZZO, M. J.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. (org.). Editora UFRGS/Editora da UFSC. Porto Alegre/Florianópolis. 2003. ISBN 9788570256829.

3.3.2. Capítulo de livro:

FURLAN, M.; BERGAMO, D.C.B.; KATO, M.J. *Biossíntese de Produtos Naturais: Atualidades e Perspectivas no Desenvolvimento de Novos Fármacos*. In: YUNES, R.A., CECHINEL FILHO, V. (org.). *Química de Produtos Naturais: Novos Fármacos e a Moderna Farmacognosia*. Editora Univali. Itajaí. 2009. p. 83-102.

3.3.3. Tese ou Dissertação:

LIMA, N. *Influência da ação dos raios solares na germinação do nabo selvagem*. Campinas, SP: Tese apresentada na Faculdade de Ciências Agrárias, UNICAMP, 1991.

3.3.4. Artigo de periódico:

CARLINI, E.A.; DUARTE-ALMEIDA, J.M. RODRIGUES, E.; TABACH, R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.20, n. 5. 2010 p.140-146.

3.3.5. Citação indireta:

CARBALLO, S.A. *Plantas medicinales del Escambray cubano*. Apuntes científicos. TRAMIL VII. Islã, 1995.

SAN ANDRÉS, Colômbia. apud GERMOSÉN-ROBINEAU, L. G. *Farmacopeia Vegetal Caribeña*, (ed) . Editions Emile Désormeaux, Fort-de-France, Martinica, 1996. p.127-130.

WAX E.T. Antimicrobial activity of Brazilian medicinal plants. *J Braz Biol Res* 41: 77-82, apud *Nat Prod Abs* 23 .1977. p.588-593, 1978.

3.3.6. Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):

OLIVEIRA, J.P.C.; FERREIRA, E.L.F.; CHAVES, M.H. Fenóis totais e atividade antioxidante e citotóxica de extratos das folhas de *Lecynites pisonis*. 32ª Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, PN – 003. Fortaleza. 2009.

3.3.6. Autor entidade/instituição/empresa:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 10520: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro, 2002.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Catálogo de teses da Universidade de São Paulo, 1992. São Paulo, 1993. 467 p.

CONGRESSO BRASILEIRO DE BIBLIOTECONOMIA E DOCUMENTAÇÃO, 10. 1979, Curitiba. Anais... Curitiba: Associação Bibliotecária do Paraná, 1979. 3 v.

3.3.7. Patentes:

ICHIKAWA, M.; OGURA, M.; LIJIMA, T. Antiallergic flavone glycoside from *kalanchoe pinnatum*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,118,396, apud Chemical Abstracts 105: 178423q. 1986.

EMBRAPA. Unidade de Apoio, Pesquisa e Desenvolvimento de Instrumentação Agropecuária (São Carlos, SP). Paulo Estevão

Cruvinel. Medidor digital multissensor de temperatura para solos. BR n. PI 8903105-9, 26 jun. 1989, 30 maio 1995.

3.3.8. Documento jurídico

Legislação, Resoluções e demais documentos:

Inclui legislação, jurisprudência (decisões judiciais) e doutrina (interpretação dos textos legais).

Compreende a Constituição, as emendas constitucionais e os textos legais infraconstitucionais (lei complementar e ordinária, medida provisória, decreto em todas as suas formas, resolução do Senado Federal) e normas emanadas das entidades públicas e privadas (ato normativo, portaria, resolução, ordem de serviço, instrução normativa, comunicado, aviso, circular, decisão administrativa, entre outros).

Os elementos essenciais são: jurisdição (ou cabeçalho da entidade, no caso de se tratar de normas), título, numeração, data e dados da publicação. No caso de Constituições e suas emendas, entre o nome da jurisdição e o título, acrescenta-se a palavra Constituição, seguida do ano de promulgação, entre parênteses. Conforme exemplos:

SÃO PAULO (Estado). Decreto no 42.822, de 20 de janeiro de 1998. Lex: coletânea de legislação e jurisprudência, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 217-220, 1998.

BRASIL. Medida provisória no 1.569-9, de 11 de dezembro de 1997. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 dez. 1997. Seção 1, p. 29514.

BRASIL. Decreto-lei no 5.452, de 1 de maio de 1943. Lex: coletânea de legislação: edição federal, São Paulo, v. 7, 1943. Suplemento.

BRASIL. Código civil. 46. Ed. São Paulo: Saraiva, 1995.

BRASIL. Congresso. Senado. Resolução nº 17, de 1991. Coleção de Leis da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, v. 183, p. 1156-1157, maio/jun. 1991.

BRASIL. Constituição (1988). Emenda constitucional nº 9, de 9 de novembro de 1995. Lex: legislação federal e marginalia, São Paulo, v. 59, p. 1966, out./dez. 1995.

3.3.9. Base de Dados

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. [\[Link\]](#) Acesso em: 27 ago. 2009.

3.3.10. Homepage/Website

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009. Influenza and other Influenza Viruses. 20 August 2009. 91 p. [\[Link\]](#) Acesso em: 28 ago. 2009.