

Volume 15 - Número 4
Outubro - Dezembro 2021

REVISTA

Fitos[®]

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

Resquisa, Desenvolvimento e Inovação em Medicamentos da Biodiversidade

Foto de capa: *Arctium lappa* L. (Asteraceae)
Fonte: species.wikimedia.org

 Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

 **farmanguinhos**
Instituto de Tecnologia em Fármacos



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

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

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

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

Editores

Editor de Pesquisa Maria Helena Durães Alves Monteiro, FIOCRUZ, Brasil

Editor de Desenvolvimento e Inovação Glauco de Kruse Villas-Bôas, FIOCRUZ, Brasil

Editores Associados

Emiliano de Oliveira Barreto, UFAL, Brasil
Érica Speaglich, USP, Brasil
Israel Felzenszwalb, UERJ, Brasil
Ivanildes Vasconcelos Rodrigues, UFJF, Brasil
João Paulo Viana Leite, UFV, Brasil
Marcelo Neto Galvão, FIOCRUZ, Brasil
Marcos Sorrentino, USP, Brasil
Marisa Fernandes Mendes, UFRRJ, Brasil
Paulo Rogério Lopes, UFPR, Brasil
Rodolfo Santos Barboza, UFRJ, Brasil

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

Corpo Editorial:

Benjamin Gilbert, FIOCRUZ, Brasil
Cecília Veronica Nunez, INPA, Brasil
Edeltrudes de Oliveira Lima, UFPB, Brasil
Jan Carlo Delorenzi, Universidade Presbiteriana Mackenzie, Brasil
Jislaine de Fátima Guilhermino, FIOCRUZ, Brasil
João Marcos Hausmann Tavares, UFRJ, Brasil
José Maria Guzman Ferraz, UFSCar, Unicamp, Brasil
Katia Soares da Poça, INCA, Brasil
Maria Aparecida Medeiros Maciel, UFRN, Brasil
Maria Cecilia Tomassini Urti, Universidad de República Uruguay, Uruguai
Maria Cristina Marcucci Ribeiro, UNIBAN, Brasil
Nilson do Rosário Costa, Fiocruz, Brasil
Norma Albarello, UERJ, Brasil
Sarita Albagli, IBIC, Brasil

REVISTA FITOS

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

Correspondência / Mail

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

FIOCRUZ, Farmanguinhos, Complexo Tecnológico de Medicamentos - CTM

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

CEP 22775-903

revistafitos@far.fiocruz.br

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

Informações para cadastro e submissão / Registration and submission information

www.revistafitos.far.fiocruz.br

Tel: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br

Acesso online / Online access

Artigos disponíveis em formatos PDF e HTML no endereço eletrônico:

www.revistafitos.far.fiocruz.br

Classificação CAPES-Qualis

Qualis B4 – Interdisciplinar, Medicina Veterinária e Odontologia

Escritório Editorial - CIBS

Yolanda de Castro Arruda – Revisão textual e normativa

Eugênio Telles – Editoração digital

Apoio CIBS

Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira – Assessoria de gestão

Denise Monteiro da Silva – Assessoria de comunicação e divulgação

Associada à ABEC

Associação Brasileira
de Editores Científicos



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

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

Anual: 2007 e 2011

Interrompida: 2008, 2014

Quadrimestral: 2010, 2018

Trimestral: 2012, 2015, 2016, 2019, 2020

Semestral: 2005, 2006, 2009, 2013, 2017

ISSN 1808-9569

e-ISSN 2446-4775

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

CDD 615.32

Revista Fitos

e-ISSN 2446-4775 | ISSN 1808-9569

Volume 15, número 4

Outubro - Dezembro 2021

EDITORIAL

Emergência climática e um novo paradigma: a centralidade da biodiversidade em uma Nova Era 428-431

Villas Bôas, Glauco de Kruse.

ARTIGO DE PESQUISA

Avaliação da atividade antioxidante do extrato da *Hibiscus sabdariffa* L. para desenvolvimento de formulação cosmética 432-443

Evaluation of the antioxidant activity of *Hibiscus sabdariffa* L. extract for the development of a cosmetic formulation

Sousa, José Maria Aguiar; Caldas, Jeanne Marques; Brito, Maria Cristiane Aranha.

Brazilian essential oil of *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson (Poaceae): positive effects on inflammation-induced human fibroblasts and skin aging 444-455

Oliveira, Carlos Rocha; Bella, Leonardo Mendes; Duarte, Marília Cristina; Vieira, Rodolfo de Paula.

Dispersões sólidas de extratos de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) para otimização da solubilidade do marcador ácido betulínico 456-473

Solid dispersions of leaves *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) extracts to optimize the solubility of the betulinic acid marker

Nóbrega, Andréa Bezerra da; Bizarri, Carlos Henrique Brasil; Paz, Andressa Santana; Seiceira, Rafael Cardoso; Conceição, Edemilson Cardoso da.

Relação do conhecimento empírico com os bioativos presentes em *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae) 474-481

Relationship of empirical knowledge with bioactives present in *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae)

Queiroz, Radames Assis; Carvalho, Aluísio Vasconcelos de; Gellen, Luís Fernando Albarello.

Saber popular e conhecimento científico na comercialização de plantas medicinais para saúde bucal 482-493

Popular knowledge and scientific knowledge in the commercialization of medicinal plants for oral health

Emmi, Danielle Tupinambá; Melo, Fernanda Oliveira Brelaz; Araújo, Marizeli Viana de Aragão.

Uso domiciliar de plantas medicinais por usuários dos serviços das Unidades Básicas de Saúde do município de Toledo, Paraná 494-507

Home use of medicinal plants by users of the Basic Health Units of the municipality of Toledo, Paraná

Alencar, Queren Hapuque Oliveira; Oliveira, Dagna Karen; Santos, Mauricio Bedim dos; Manetti, Camila Lopes; Guevara, Fernanda Morinigo; Florêncio, Gabriela Rodrigues Moreira; Silva, Aline Daniel da; Buzin, Gabrielle; Souza, Luana Pacheco de; Souza, Isaque Donizett Silva de; Andrade, Sonia Mara; Ruths, Jéssica Cristina; Teixeira, Kádima Nayara.

REVISÃO

***Arctium lappa* L. (Asteraceae): uma terapêutica promissora contra a Covid-19** 508-522

Arctium lappa L. (Asteraceae): a promising therapy against Covid-19

Repolês, Lorena Cotta; Rodrigues, Bruna Soares de Souza Lima.

Combatendo a COVID-19 através do fortalecimento do sistema imune com produtos naturais 523-537

Combating COVID-19 by stimulating the immune system with natural products

Ghilosso-Bortolini, Roberta; Olsen, Priscilla Christina; Gilbert, Benjamin.

O uso de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais por gestantes 538-549

The use of phytotherapy medicines and medicinal plants by pregnant women

Pires, Cátia de Almeida; Andrade, Gabriela Braga; Oliveira, Ohana Luiza Santos de.

PERSPECTIVA

Normativas sanitárias e a distribuição geográfica na fabricação de fitoterápicos no Brasil 550-565

Health regulations and geographic distribution in the manufacture of herbal medicines in Brazil

Castro, Marta Rocha de; Léda, Paulo Henrique Oliveira.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Normas para submissão e apresentação do manuscrito 566-570

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1390>

Emergência climática e um novo paradigma: a centralidade da biodiversidade em uma Nova Era

Em 21 de setembro de 2021, o secretário-geral da ONU, António Guterres alertou os líderes mundiais durante a abertura da 76ª Assembleia Geral das Nações Unidas, afirmando que o mundo está se movendo na direção errada, estando os direitos humanos e a ciência sob ataque.

A relação direta entre a natureza e a sobrevivência humana até hoje não é visível para a maioria das pessoas, e por conta desta “cegueira” estamos em risco. A saúde humana que geralmente não vinha sendo considerada por formuladores de políticas ou mesmo pelo público em geral nas discussões ambientais envolvendo a perda de biodiversidade, ganha um novo momento. Sabemos que o mundo conta com quase dois milhões de espécies identificadas de um total estimado de 15 milhões, mas que a extinção natural foi acelerada pela ação humana, especialmente no século passado, a partir da industrialização, principalmente após o estabelecimento das novas ordens econômicas mundiais que sucederam a Segunda Guerra Mundial. Cientistas afirmam que, devido à elevação das taxas de extinção, estamos vivenciando seu sexto grande evento, após o último, talvez causado pela colisão de um asteroide, há sessentas e cinco milhões de anos atrás. Após a criação da Convenção da Diversidade Biológica em 1992 a definição de diversidade biológica, ou biodiversidade, compreende toda a variedade da vida no planeta, o que inclui a variedade genética, de espécies e ecossistêmica. Os serviços ecossistêmicos que merecem ser vistos como serviços para manutenção da vida, abrangem o provisionamento de alimentos, combustível, medicamentos, purificação do ar, da água, solos, aspectos culturais associados às demandas estéticas, espirituais, intelectuais e suporte para todos os serviços ecossistêmicos, como polinização, reciclagem de nutrientes, produção de biomassa, fotossíntese etc. A perda da biodiversidade implica na perda dos ecossistemas e representa, portanto, uma ameaça à vida. Esta perda é promovida por diversas atividades que destroem o habitat, tais como: o desmatamento, a pesca de arrasto, represamento e dragagem de córregos, rios e lagos, drenagem e a degradação de pântanos, estuários e manguezais, agropecuária extensiva, introdução de espécies não nativas, despejo excessivo de esgoto contendo nitratos e fosfatos, poluentes orgânicos, produtos farmacêuticos de uso humano e veterinário tóxicos, chuva ácida, metais pesados, herbicidas e pesticidas e plásticos. Outras ameaças são resultantes do esgotamento da camada de ozônio, das guerras, da caça excessiva e da poluição.

Entretanto, a principal ameaça aos ecossistemas e à própria vida humana na Terra é hoje, a crise climática, reconhecida como emergência climática. Se o debate sobre as relações saúde-meio ambiente tem se avolumado nos anos recentes, especialmente no que diz respeito à poluição, o conhecimento sobre a relação saúde-biodiversidade relacionado às doenças emergentes e reemergentes ainda é muito incipiente. Como também são as políticas públicas com foco na inovação a partir da biodiversidade, uma vez que, reconheçam o fato que mais de 50% dos medicamentos consumidos no mundo atual tem sua origem na biodiversidade. Que em países desenvolvidos este número chega a 80%. Que as biomoléculas e substâncias ainda constituem os melhores modelos para o desenvolvimento de produtos com valor medicinal.

A Ciência e os modelos de desenvolvimento

É possível afirmar que o mundo contemporâneo contou com dois grandes modelos hegemônicos de desenvolvimento. O período iniciado nos anos de 1940, final da Segunda Guerra Mundial, o qual marcou a vitória do capitalismo, constituindo uma nova ordem econômica monetária mundial, a crença no mercado livre em um mundo com a paz assegurada. Em um segundo período, quatro décadas depois, a Globalização percebida nos anos de 1980 e apontada como responsável pela aceleração das mudanças que vivemos, pode ser caracterizado como uma universalização vinda da expansão das comunidades de mercado. Uma nova ordem mundial é compreendida onde o Estado tem seu protagonismo questionado, emergindo como um poder entre outros, a despeito de não se revelar apenas como uma cadeia de transmissão dos imperativos do mercado internacional. A expansão dos mercados exige um crescimento contínuo e ilimitado. Ao longo desses dois períodos, a ciência foi associada ao desenvolvimento, determinando sua trajetória, sendo que os primeiros quadros conceituais utilizados na elaboração de políticas científicas vieram da Academia. Os demais tiveram origem nos *think tanks*, em organizações do governo e, ainda, por organizações supranacionais como a Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). É válido afirmar que as políticas científicas, em última análise, visam garantir uma contínua expansão de mercados, condição para o desenvolvimento econômico, desenvolvimento este assumido como crescimento. Um crescimento eterno, movido pela tecnologia e inovação. Hoje, os arcabouços conceituais são mesclados e utilizados, constituindo uma rede de conceitos inter-relacionados e retroalimentados, já que em nenhum momento houve uma quebra de paradigma, ou seja, o crescimento contínuo e o regime de acumulação capitalista. Um novo paradigma começa a ser delineado a partir do momento em que as questões ambientais afloram no cenário político mundial.

As questões ambientais só entrariam na cena política mundial cerca de três décadas após as conferências de Bretton Woods ocorridas nos anos de 1940, ao final da Segunda Guerra Mundial, durante a Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente Humano realizada em Estocolmo em 1972. Neste mesmo ano, o relatório do Clube de Roma apontava para os limites do crescimento. Em 1987 é publicado o documento “Nosso Futuro Comum”, o relatório coordenado pela primeira ministra da Noruega, denominado “Relatório Brundtland para a Comissão Mundial sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento”, disseminando a ideia de desenvolvimento sustentável que vinha sendo elaborada desde a década anterior. O documento expôs a relação entre a pobreza, o consumismo e as graves crises ambientais, trazendo para a luz do debate conceitos ainda novos, na época como aquecimento global, chuvas ácidas, camada de ozônio, perda da biodiversidade e desastres ecológicos promovidos por empresas. Vinte anos após o marco histórico de Estocolmo o Rio de Janeiro recebeu em 1992, a Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, conhecida como ECO-92, quando foi introduzida a ideia de desenvolvimento sustentável como modelo de crescimento econômico mais adequado ao equilíbrio ecológico. A Convenção da Diversidade Biológica foi criada, estabelecendo a soberania dos países sobre a sua biodiversidade, assim como a Convenção sobre Mudanças Climáticas. Mais vinte anos se passaram até um novo evento impactado pelo relatório do IPCC apontando os riscos e consequências da crise climática foi organizado novamente no Rio de Janeiro em 2012. Com o nome Rio + 20, o evento debateu a urgência da mudança do modelo de desenvolvimento considerando com um novo padrão de produção e consumo adequado aos seus objetivos, visando o futuro que queremos. Seu documento político destacou medidas objetivas para a adoção do desenvolvimento sustentável, um processo de elaboração dos objetivos do desenvolvimento

sustentável (ODS), assim como a elaboração das diretrizes para uma econômica verde. De 25 a 27 de setembro de 2015, os chefes de Estado e de Governo, reunidos na sede das Nações Unidas, em Nova York, deliberaram sobre os novos “Objetivos de Desenvolvimento Sustentável global”, o que ficou conhecido como Agenda 2030, um plano de ação para erradicar a pobreza, proteger o planeta, visando garantir a prosperidade e a paz para todos. Com o lema de “Não deixar ninguém para trás”, 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável e 169 metas são integrados e indivisíveis nas dimensões econômica, social e ambiental do desenvolvimento sustentável.

Nova Era

Os modelos econômicos hegemônicos organizados ao final da Segunda Guerra Mundial e durante a Globalização constituindo ordens econômicas mundiais, claramente não dão conta do desenvolvimento sustentável. A complexidade coloca suas possibilidades no horizonte da incerteza, da diversidade, do homem em um mundo globalizado, de culturas e interesses tão díspares, no qual é necessária a interconexão das ciências biológicas, físicas e humanas. Em meio à pandemia de Covid-19, verifica-se a emergência de uma nova ordem mundial em um cenário de pós-globalização e agora não mais de crise, mas sim de emergência climática. O início de um novo paradigma ecológico para o mundo começou com o conflito de interesses do próprio mercado, onde começou a sua negação. Um discurso quase desesperado descreve esta transição. O Secretário Geral da ONU soou o alarme:

Estou aqui para soar o alarme: o mundo precisa acordar. Estamos à beira de um abismo – e nos movendo na direção errada. Nosso mundo nunca foi tão ameaçado. Ou tão dividido. Enfrentamos a maior escalada de crises em nossas vidas. A pandemia de Covid-19 ampliou as desigualdades gritantes. A crise climática está atingindo o planeta (...). Uma onda de desconfiança e desinformação está polarizando as pessoas e paralisando as sociedades. E os direitos humanos estão sob ataque, a ciência está sob ataque. (...) precisamos fortalecer a governança global, precisamos nos concentrar no futuro, precisamos renovar o contrato social, precisamos garantir uma ONU adequada para uma Nova Era.

A elaboração de políticas de ciência, tecnologia e inovação se vê obrigada a ampliar o seu escopo para além da vertente neoclássica da economia, considerando vertentes da economia heterodoxa para pensar nas mudanças nos padrões de produção e consumo, requeridas na emergência do novo paradigma verde ou ecológico, uma Nova Era. Uma Economia Verde ainda está longe de ser um modelo hegemônico. Nesta trajetória de meio século, os conflitos tanto da saúde quanto do meio ambiente, com o mercado, permanecem os mesmos, afetando, em última análise a respectiva formulação e implantação de políticas públicas. Fala-se em Bioeconomia, mas já não se fala em Ecoinovação. Menos ainda em Economia Evolucionária e Economia Ecológica. Enquanto isto o Brasil permanece sem políticas que contemplem sua autonomia estratégica em insumos farmacêuticos e menos ainda a utilização do potencial da biodiversidade brasileira, para atingir tal objetivo.

Compartilho a opinião de que a análise do conceito de inovação em medicamentos da biodiversidade à luz da Economia do Aprendizado Verde e da Economia Ecológica possa contribuir, nos dias atuais, com novos parâmetros para a formulação de políticas brasileiras que possibilitem a efetiva transformação do potencial de sua biodiversidade em inovações e, ao mesmo tempo, proteger, recuperar e promover o uso sustentável dos ecossistemas, promover o acesso adequado aos recursos genéticos e garantir uma repartição justa e equitativa dos benefícios derivados da utilização dos recursos genéticos.

A Revista Fitos convida todos aqueles que desejem contribuir para este debate tão importante e atual, abrindo os caminhos para um novo programa científico de inovação em medicamentos da biodiversidade à luz do novo paradigma ecológico.

Glauco Villas Bôas
Coordenador do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde-CIBS
Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos-Fiocruz.

Avaliação da atividade antioxidante do extrato da *Hibiscus sabdariffa* L. para desenvolvimento de formulação cosmética

Evaluation of the antioxidant activity of *Hibiscus sabdariffa* L. extract for the development of a cosmetic formulation

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1110>

Sousa, José Maria Aguiar¹; Caldas, Jeanne Marques¹; Brito, Maria Cristiane Aranha¹.

¹Faculdade Maurício de Nassau, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Rua Zoé Cerveira, 120, Alemanha, CEP 65040-840, São Luís, MA, Brasil.

*Correspondência: jmaria_aguiar@hotmail.com.

Resumo

Hibiscus sabdariffa L., pertence à família Malvaceae, possuindo caracteres antioxidantes de interesse da indústria farmacêutica. Este trabalho teve como objetivo desenvolver uma formulação cosmética a base do extrato de *Hibiscus sabdariffa* L., com destaque para sua atividade antioxidante. A metodologia deste material baseia-se na análise fitoquímica do extrato, avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina* L. e, por fim, testes de estabilidade das formulações. Dentro dos principais resultados, os testes fitoquímicos demonstraram a presença de alcaloides, flavonoides e taninos, já no que diz respeito ao teor de polifenóis totais a média com maior teor foi a do hidromódulo 1:8 com 0,875 (mgGA)/g. O extrato encontrado com menor toxicidade foi o do hidromódulo 1:10 com o valor da CL₅₀ encontrado de $\pm 29270,3$ $\mu\text{L/mL}$. A formulação mais estável foi a que possui uma concentração de creme aniônico tipo *Ianette*[®] a 14% p/p em uma análise de 15 dias. Portanto, o hidromódulo 1:10 possui uma vantagem no que diz respeito a escolha para a produção da formulação farmacêutica contendo o extrato de *Hibiscus sabdariffa*, a julgar por sua menor toxicidade e sua capacidade como antioxidante.

Palavras-chave: Antioxidante. Fitocosmético. Metabólitos secundários. Plantas medicinais. Toxicidade.

Abstract

Hibiscus sabdariffa L., belongs to the Malvaceae family, having antioxidant characters of interest to the pharmaceutical industry. This work aimed to develop a cosmetic formulation based on the extract of *Hibiscus sabdariffa* L., highlighting its antioxidant activity. The methodology of this material is based on the phytochemical analysis of the extract, evaluation of toxicity against *Artemia salina* and, finally, stability tests of the formulations. Within the main results, phytochemical tests demonstrated the presence of alkaloids, flavonoids and tannins, whereas with regard to the total polyphenol content, the average with the highest

content was that of the hydromodule 1: 8 with 0.875 (mgGA) / g. The extract found with the least toxicity was the 1:10 hydromodule with the LC50 value found of $\pm 29270.3 \mu\text{L} / \text{mL}$. The most stable formulation was that with a 14% lanette concentration in a 15-day analysis. Therefore, the 1:10 hydromodule has an advantage with regard to the choice for the production of the pharmaceutical formulation containing the extract of *Hibiscus sabdariffa*, judging by its lower toxicity and its capacity as an antioxidant.

Keywords: Antioxidant. Medicinal plant. Phytocosmetics. Secondary metabolites. Toxicity.

Introdução

Muitos medicamentos comercializados no mundo são formulados a partir de plantas e têm usos desde a antiguidade, a exemplo o ácido salicílico. Na década de 1890, um químico alemão conseguiu isolar o ácido salicílico da árvore salgueiro e identificá-lo como princípio ativo capaz de aliviar a dor. Pouco tempo depois, um derivado dessa substância, o ácido acetilsalicílico, passou a ser comercializado largamente nas farmácias da América e Europa na forma de comprimidos. Portanto, conhecer as substâncias das plantas que possuem atividade medicinal é um fator indispensável, mesmo quando já se tenha usos empíricos^[1].

No século XXI vive-se um paradoxo da abundância na área de saúde. O conhecimento da ciência e da tecnologia crescente, oferecendo infinitas possibilidades tecnológicas para tratar diversas formas de enfermidades. Entretanto, nem sempre essas possibilidades têm sido aproveitadas para melhorar o acesso das populações aos medicamentos que continuam com seus preços exorbitantes e incompatíveis com os orçamentos de saúde dos países em desenvolvimento^[2].

A expansão acelerada das tecnologias, as exigências do mercado e os avanços na pesquisa explicam em parte esse paradoxo, os avanços ocorridos nestas áreas científicas permitiram o desenvolvimento de medicamentos para diversas enfermidades, porém esse desenvolvimento não chega a todos, sendo assim, alternativas precisam ser apontadas e os medicamentos fitoterápicos com reconhecida eficácia e segurança, é a opção mais assertiva com fator culturalmente relevante para a adesão às terapias alternativas^[3].

No Brasil, entre as principais políticas e programas nacionais relacionados à fitoterapia, inseridas por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) temos a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPICs), a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (PNPMF) e a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rennisus)^[4].

Nos últimos anos têm-se observado um crescimento na busca por fitoterápicos, esse consumo excessivo fez crescer a pesquisa, valorizar a farmácia e incentivar o comércio de produtos de origem natural. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Portaria nº 519, de 1998, considera que as flores do hibisco podem ser consumidas como chá, preparadas por meio de infusão ou decocção^[5]. Sendo assim, necessariamente, saber suas propriedades medicinais como função antioxidante em chás bem como outras formulações preconizadas pela ANVISA é imprescindível para a exigência do mercado atual^[5].

Ademais, para a fabricação do fitoterápico com terapêutica antioxidante se faz necessário o uso de métodos e testes físicos para a determinação de sua atividade. Esses métodos devem ser preconizados pela ANVISA de acordo a formulação para que se destine. Existem diversos métodos para avaliar a atividade antioxidante *in vitro* de substâncias biologicamente ativas, envolvendo desde ensaios químicos com

substratos lipídicos a ensaios mais complexos utilizando as mais diversas técnicas instrumentais. Esses testes fomentam os pesquisadores na seleção de substâncias com propriedades farmacológicas e facilitam a isolar os princípios ativos^[6].

Hibiscus sabdariffa L. é uma importante planta pertence à classe das Dicotiledôneas, família das Malváceas e gênero *Hibiscus*, oriunda da África Oriental, foi inserida no Brasil por meio do comércio negreiro, possuindo caracteres antioxidantes de interesse da indústria farmacêutica, podendo ser identificada hoje em dia em praticamente todas as regiões do território brasileiro. A contar desta disposição, é reconhecida popularmente por diversas nomenclaturas, desde vinagreira, caruru-azedo, quiabo-roxo, azedinha, caruru-da-guiné, rosélia, quiabo-róseo, quiabo-de-angola, até groselha^[7].

Este vegetal *Hibiscus sabdariffa* possui caráter antioxidante encontrado na sua composição, auxiliando então na prevenção do envelhecimento cutâneo^[8]. Assim, desenvolver um creme com propriedades antioxidantes contendo extrato de *Hibiscus sabdariffa* é de grande importância para o aprendizado, pois desenvolver um cosmético a base de produtos vegetais exige muito estudo, para obtenção de um produto de qualidade e principalmente dentro dos padrões de qualidade^[9].

Dessa forma, a partir dos estudos com plantas medicinais e a ação antioxidante de compostos orgânicos, sente-se a necessidade de desenvolver uma formulação cosmética a partir da folha da *Hibiscus sabdariffa*. Para tanto, inicialmente visa-se preparar o extrato, logo após incorporar a base com a formulação mais apropriada para planta e finalizar com os testes para avaliação da qualidade. Portanto, é importante a realização de pesquisas científicas para garantir a eficácia e segurança desses produtos fitoterápicos, visto que existem poucos estudos fitoquímicos perante a imensa biodiversidade existente^[9]. Logo, este trabalho teve como objetivo verificar a atividade antioxidante do extrato hidroalcoólico das folhas de *Hibiscus sabdariffa* L. por meio de testes dos metabólitos secundários de origem fenólica e incorporar em uma preparação cosmética facial, com a finalidade de retardar o envelhecimento da pele.

Materiais e Métodos

Coleta do material botânico

As folhas da espécie vegetal *Hibiscus sabdariffa* foram coletadas entre os meses de agosto e setembro de 2019, no bairro Caracoeira, zona rural do Maranhão (localização GPS: -2.6696406; -44.1844834), bem como ramos finos coletados com a finalidade de confirmar a identificação botânica. Exsiccatas foram preparadas, segundo a metodologia proposta por Oliveira e Akisue^[10], e enviadas ao herbário da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, para verificação do número de catalogação, que se encontra depositadas sob n° 1020.

Extração dos extratos

As folhas de *Hibiscus sabdariffa* foram secas em temperatura ambiente durante uma semana e transformadas em pó grosso em moinho de facas^[11]. Os extratos foram obtidos em diferentes hidromódulos, sendo 1:6, 1:8 e 1:10 (m/v), em etanol a 70%. A maceração foi realizada durante 15 dias, sob agitação e filtração. Após as extrações, estas foram acondicionadas em temperatura ambiente em frascos de vidro^[12]. Para melhor qualidade do produto é necessário que as folhas estejam bem secas para favorecer a

conservação, além de auxiliar na maior concentração dos ativos em menor tamanho de partícula da planta, que potencializa a extração do extrato^[13]. Após tempo razoável de 14 dias finalizou-se com a técnica de separação por filtração. Depois de filtrado, os volumes finais dos hidromódulos foram: hidromódulo 1:6, 30 mL; do hidromódulo 1:8, 48 mL; do hidromódulo 1:10, 82 mL^[14].

Prospecção fitoquímica dos extratos

Os extratos obtidos foram submetidos a testes de prospecção fitoquímica para verificar a presença de metabólitos secundários^[12]. Foi realizada pesquisa de taninos, flavonoides totais, alcaloides e compostos fenólicos^[15].

Preparo das formulações para uso tópico

Para o desenvolvimento de formulações de uso tópico, como creme, foi utilizado como base o Formulário Nacional de Medicamentos^[16], e tiveram sua qualidade avaliada de acordo como o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (ANVISA)^[17].

Avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina* Lesh

Ovos de *Artemia salina* foram utilizados em um aquário, contendo 1 L de solução salina sintética (60 g de sal marinho/litro água destilada), onde foram adicionados aproximadamente 80 mg destes ovos. Foram mantidos em oxigênio e iluminação por 48 h para eclosão das larvas (náuplios). E sendo estas transferidas para um béquer contendo solução salina sintética e mantidas em incubação por mais 24 h, sob as mesmas condições de iluminação e oxigenação, para que as larvas se desenvolvessem para o estágio de metanúplio. Para letalidade, 20 mg das formulações selecionadas foram adicionados a 20 µL de Sulfóxido de Dimetilo (DMSO), completando-se o volume para 2 mL com salina artificial. Essa diluição foi feita para obter solução-mãe de 10.000 µg/mL e com uma concentração de 0,01% de DMSO. Amostras de 5, 50 e 500 µL dessa solução mãe foram transferidas para frascos com 5 mL de solução final, obtendo-se concentrações de 10, 100 e 1000 µg/mL, respectivamente, com 10 larvas em cada frasco. Os controles negativos foram a base utilizada, sem a presença dos produtos vegetais, juntamente com salina sintética e DMSO; o controle positivo foi realizado com DMSO e solução salina. Após 24 horas de incubação foi realizada a contagem das larvas vivas^[18].

Teor de polifenóis

O teor de polifenóis totais foi determinado utilizando reagente Folin-Ciocalteu e carbonato de sódio a 20%, por espectrofotometria (espectrofotômetro UV-Vis Lambda 35, Pekin Elmer) a 760 nm, após 2 h de reação. Os resultados foram expressos como equivalente de ácido gálico (%), calculados a partir de uma curva padrão de ácido gálico (1 a 30 µg/mL)^[18].

Estabilidade preliminar das formulações

A estabilidade preliminar foi realizada visando avaliar a compatibilidade das formulações com os componentes dos produtos vegetais e a qualidade em longo prazo^[17]. Características organolépticas (cor e odor), físico-químicas (pH), bem como variação de estabilidade de acordo com diferentes ambientes, foram avaliadas, tudo em consonância com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Anvisa)^[17]. Para isso, testes de centrifugação (3.000 rpm por 30 minutos) e análise de aspectos foram realizadas no tempo 0, 24

e 48 horas, 7 e 15 dias. As formulações que não demonstraram separação das fases e modificação de cor e aroma foram submetidas aos testes de estabilidade acelerada. Caso todas demonstrassem incompatibilidades, outras bases de cada forma farmacêutica seriam empregadas^[19].

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão ou cálculo de CL50 por regressão linear. Foi utilizado o *Student*, para experimentos *in vivo* seguidos pelo teste *Newman-Keuls*, *Boferroni* ou *Teste de Turkey* para ensaios *in vitro* acompanhados de regressão linear. Todas as análises estatísticas foram realizadas no *Graphpad Prism* version 5.0. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

Análise dos testes fitoquímicos

O presente trabalho demonstra a presença de metabólitos secundários de origem fenólica na espécie *H. sabdariffa*, onde foi possível observar alcaloides, flavonoides, fenóis e taninos (**TABELA 1**), revelando a presença desses compostos fenólicos nos extratos estudados. Os flavonoides (flavonas, xantonas, flavonóis, flavononas) e taninos, chamados também de polifenóis, são de grande importância, pois, têm sido apontados como responsáveis por grande ação antioxidante nos vegetais. Hidroxilas fenólicas e as suas propriedades de oxirredução atuam como fator eficaz de atividade antioxidante nas plantas^[20,21].

Tabela 1: Metabólitos secundários presentes nos extratos hidroalcoólicos da espécie *H. sabdariffa*.

Hidromódulo	Metabólitos secundários			
	Alcaloides	Flavonoides	Fenóis	Taninos
1:6	-	+	+	-
1:8	+	+	+	-
1:10	+	+	+	-

Legenda: (+) positivo; (-) negativo.

De acordo com a metodologia proposta, na avaliação de alcaloides, houve formação de precipitado na diluição do extrato hidroalcoólico 1:8 e 1:10, sendo considerados como positivos para alcaloides, outro estudo de Mendes^[22] também indicam positividade para alcaloides nos testes de *Mayer*, *Wagner* e *Dragendorff*. Já o extrato hidroalcoólico 1:6 foi considerado negativo para alcaloides, corroborando com os resultados encontrados por Freitas *et al.*^[23] o que pode ser explicado também pelas variações que podem alterar o conteúdo de seus ativos, como sazonalidade, coleta e cultivo em épocas diferentes^[24].

Com relação aos flavonoides, foi possível observar que de acordo com a metodologia proposta, mostrou-se presente nos diferentes pH (3 e 11), onde foi observado a presença de flavonoides como flavonas, xantonas e flavonóis. A presença de flavonoides é bastante comum não apenas na espécie *H. sabdariffa*, como nas representantes do gênero *Hibiscus*, o que por ser considerado um composto de origem fenólica, reforça a atividade antioxidante da espécie^[23,25].

De acordo com o estudo realizado, foi possível observar que a variação de pH pode interferir diretamente na presença de determinados metabólitos como flavonas, xantonas e flavonóis, que foram revelados em

pH 3 e 11 e; após aquecimento, a presença de leucoantocianidinas, catequinas e flavononas, baseada na tabela do teste de Mattos^[12], corroborando com os estudos de Nunes *et al.*^[25,26].

A presença de fenóis e taninos pode ser observada nos três hidromódulos. A partir da análise das mudanças de cor e de precipitação. A mudança na coloração nesse teste indica a concentração de substâncias redutoras, neste caso, os compostos de natureza fenólica^[25,27].

Teor de polifenóis

Dentre os extratos analisados, foi possível observar que nos hidromódulos de 1:6 e 1:8, houve maior concentração de compostos fenólicos, ressaltando que a concentração pode ser avaliada nessa situação, já que é observado que em outros estudos, como o de Rossatto *et al.*^[28], a razão das variáveis de concentração chá-solvente, ou no caso extrato-solvente é linear, o que não ocorre no estudo presente, como um parâmetro para tal análise, como pode ser observado na **TABELA 2**. O que pode ser explicado, por sua vez, pelas variações que podem alterar o conteúdo de seus ativos, como sazonalidade, coleta e cultivo em épocas diferentes^[24].

TABELA 2: Teor de polifenóis nos hidromódulos 1:6, 1:8 e 1:10 do extrato hidroalcoólico das folhas de *Hibiscus sabdariffa*.

Hidromódulo	Teor de Polifenóis (mgGA)/g
1:6	0,825
1:8	0,875
1:10	0,575

Legenda: (mgGA)/g miligramas de ácido gálico por grama.

De acordo com os resultados dos três hidromódulos a média com maior teor de polifenóis foi a do hidromódulo 1:8. Nesse contexto, como o teor de polifenóis está diretamente relacionado a atividade antioxidante pode-se afirmar que essa função se mostra mais eficaz no extrato de *Hibiscus sabdariffa* no hidromódulo de 1:8, com 0,875 (mgGA)/g de teor de polifenóis, no trabalho de Sobota *et al.*^[29] observa-se que os extratos etanólicos por infusão apresenta os maiores rendimentos de polifenóis, sendo encontrado em seu resultado uma concentração de 71,58 mEqG/g neste extrato. Na literatura, estudos mostram alta eficiência quanto a resultados de análises do potencial antioxidante nas plantas e mostram que tantos nos óleos essenciais^[30] quanto nos extratos vegetais^[31] a origem dessa ação vem dos compostos fenólicos com suas propriedades de oxirredução, neutralizando os radicais livres, responsável para vários benefícios na pele, além da atividade antioxidante^[32].

Determinação de toxicidade do extrato de *Hibiscus sabdariffa* nos hidromódulos estudados

Para determinar a toxicidade utilizou-se a metodologia Meyer^[33] adaptada. A análise da toxicidade da *Hibiscus sabdariffa* foi realizada em diferentes hidromódulos (1:6; 1:8 e 1:10) nas concentrações de 0,005 µL/mL; 0,050 µL/mL; 0,100 µL/mL; 0,500 µL/mL; 1,000 µL/mL em triplicatas (contendo dez organismos por tubo), obtendo-se a curva de toxicidade frente a *Artemia salina* e a concentração letal para 50% dos organismos (CL₅₀).

É imperativo pontuar a importância dos testes para esse estudo, basta ver que a formulação farmacêutica é um de seus objetivos, sendo assim, será usado como critério de escolha aquele em que se apresenta a

menor toxicidade, ou seja, o mais seguro e que ainda assim consiga alcançar a eficácia desejada, na **TABELA 3** é possível visualizar e comparar as taxas de mortalidades para as diferentes concentrações, já na **TABELA 4** têm os valores da concentração letal.

TABELA 3: Taxa de mortalidade por hidromódulo.

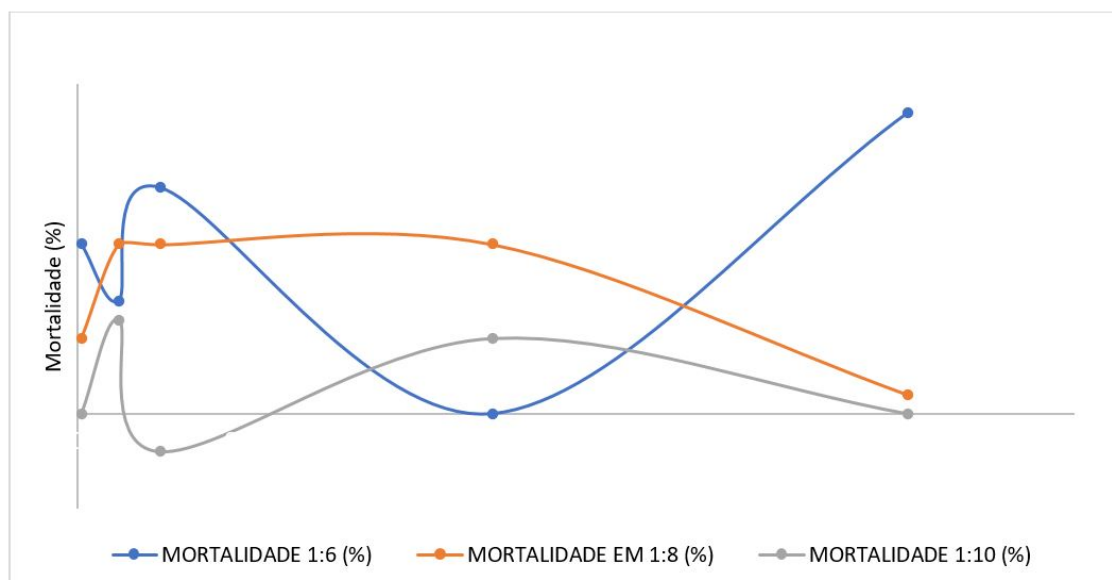
Hidromódulos	Mortalidade
1:6	64%
1:8	36%
1:10	20%

TABELA 4: Concentração letal média por hidromódulo.

Hidromódulos	CL ₅₀
1:06	1174,865
1:08	841,587
1:10	29270,3

Tendo como base o diagnóstico comparativo nos hidromódulos entre a mortalidade e a concentração letal média o hidromódulo de 1:10 apresentou vantagem nos dois aspectos apresentando uma mortalidade de 20% e a CL₅₀ no valor de 29270,3 µL/ML^[34]. Apesar de dois dos três extratos serem considerados atóxicos, o de 1:6 e 1:10, o extrato de 1:10 apresenta menor toxicidade e menor mortalidade, sendo assim escolhido para incorporação na formulação. A seguir tem-se o **GRÁFICO 1** com a compilação das diferentes curvas de concentração em que otimiza a visualização do hidromódulo de menor mortalidade.

GRÁFICO 1: Curvas de toxicidade.



Teste de estabilidade

A análise da estabilidade de um cosmético está relacionada a condições que possam interferir nas propriedades originais do produto até o término da vida útil. Fatores externos e internos como tempo, temperatura, luz e

oxigênio, umidade, material de acondicionamento, microrganismos, vibração e incompatibilidades físicas e químicas, fornecem dados que demonstram o grau de estabilidade relativa do produto^[17].

Nesse estudo foram aplicados os testes de estabilidade acelerada para prever a estabilidade do dermocosmético, validade e a convergência do formulado com a embalagem e posterior o teste de prateleira como forma de verificação da estabilidade do fitocosmético feito a base do extrato de *H. sabdariffa*^[17].

Com base nos padrões designados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária^[16] avaliou-se duas formulações (**TABELA 5**), a fórmula 1 (F₁) contendo como base em creme aniônico tipo *lanette*[®] a 14% e vaselina a 7%, e a fórmula 2 (F₂) contendo creme aniônico tipo *lanette*[®] a 17% e vaselina a 4%, durante o tempo de 15 dias, nas temperaturas ambiente, de geladeira (±5°C) e de estufa (37°C) envasados em embalagens de plástico, onde foram observadas características organolépticas e físico-químicas como aspecto, cor, odor, valor de pH e viscosidade.

TABELA 5: Composição das formulações F₁ e F₂ para 100 g p/v.

Fórmula 1		Fórmula 2	
Creme aniônico tipo <i>Lanette</i> [®]	14%	Creme aniônico tipo <i>Lanette</i> [®]	17%
Vaselina	7%	Vaselina	4%
Propilparabeno	0,3%	Propilparabeno	0,3%
Sorbitol	7%	Sorbitol	7%
Metilparabeno	0,2%	Metilparabeno	0,2%
Água destilada qsp	71,5 mL	Água destilada qsp	71,5 mL

O tempo foi dividido em T₀, indicando o momento em que a formulação foi produzida, T₁, T₂, T₃, T₄, representando respectivamente, 24 horas, 48 horas, 7 dias e 15 dias. Nesse período foram então analisadas as amostras F₁ e F₂ e observadas as características de estabilidade com finalidade de escolher melhor formulação para consumo, de acordo com a **TABELA 6** e **TABELA 7** abaixo:

TABELA 6: Estabilidade da formulação F₁ com extrato de *Hibiscus sabdariffa*.

Intervalos de tempo	F ₁ Ambiente	F ₁ Geladeira	F ₁ Estufa
T ₀	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.
T ₁	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.
T ₂	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.
T ₃	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.
T ₄	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.

Legenda: Aspecto normal da formulação apresenta-se sem separação de fase, sem granulação e com coloração verde oliva.

TABELA 7: Estabilidade da formulação F₂ com extrato de *Hibiscus sabdariffa*.

Intervalos de tempo	F ₂ Ambiente	F ₂ Geladeira	F ₂ Estufa
T ₀	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.
T ₁	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.
T ₂	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,0.
T ₃	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,0.
T ₄	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,5.	Aspecto normal, cor verde oliva, odor característico, PH 5,0.

Legenda: Aspecto normal da formulação apresenta-se sem separação de fase, sem granulação e com coloração verde oliva.

Como se observa na **TABELA 6 e 7**, no prazo de 15 dias as formulações apresentaram mudanças mínimas. Houve apenas um aspecto precipitado de separação de fases na amostra F₁ a partir do tempo T₂ na estufa, e pequena alteração do pH da F₂ também nesse tempo, que baixou de 5,5 para 5,0 na mesma temperatura, indicando que a formulação não deve ser deixada em altas temperaturas.

Por meio dos resultados concluiu-se, então, que a formulação de escolha de acordo com as melhores condições de usos foi a F₁ de geladeira, por ter uma viscosidade de uma fluidez mais compatível para manuseio na pele e de geladeira por sua conservação na mesma proporciona melhor segurança microbiológica, reduzindo a atividade da água, além de retardar o processo oxidação do produto fitocosmético^[3,35].

Conclusão

Portanto, a partir da análise dos resultados e discussões concluiu-se que há presença de metabólitos secundários como alcaloides, flavonoides (flavonas, xantonas, flavonóis, flavononas) e taninos; tem-se também que o hidromódulo 1:10 foi o menos tóxico apresentando uma mortalidade com o pico em 20% e uma concentração letal média de 29270,3 µL/mL, ou seja, atóxico de acordo com estudos propostos por Meyer^[33]; além disso, determina-se que a formulação mais estável foi a da fórmula F₁ condicionada em geladeira, contendo mudanças imperceptíveis do estado inicial ao final e uma viscosidade maior em relação a formulação F₂.

Agradecimentos

À Faculdade UNINASSAU pelo apoio, juntamente do núcleo de Laboratórios pelo espaço disponibilizado para desenvolvimento do experimento.

Referências

1. Lopes S, Rosso S. **Conecte Bio**, 3. 1ª ed. São Paulo: Saraiva S. A. 2011; 3: 480p. ISBN 978-85-02-12426-4.
2. Hasenclever L, Paranhos J, Costa CR, Cunha G, Vieira D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciênc Saúde Col**. 2017; 22(8): 2559-69. ISSN 1413-8123. [[CrossRef](#)].
3. Souza GHB de, Mello JCP de, Lopes NP. (organizadores) **Farmacognosia: coletânea científica**. Ouro Preto: Editora UFOP. 2011. ISBN 978-85-288-0270-2.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde. 2005; 136p. ISBN: 978-85-334-1597-3. [[Link](#)].
5. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Secretaria de Vigilância sanitária. **Portaria nº 519**, de 26 de junho de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para Fixação de Identidade e Qualidade de "Chás - Plantas Destinadas à Preparação de Infusões ou Decocções", constante do Anexo desta Portaria. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 29 de junho de 1998. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 25 set. 2019.
6. Alves CQ, David JM, David JP, Bahia MV, Aguiar RM. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Quím Nova**. 2010; 33 (10): 2202-10. ISSN 0100-4042. [[CrossRef](#)].
7. Silva MMA, Okamura LS, Medeiros MGM, Ferreira FES, Medeiros F. *Hibiscus sabdariffa* L. – Atividades biológicas e terapêuticas: Uma revisão. In: I Congresso Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde - PICS, 1., 2017, Campina Grande. **Anais... CONGREPICS**. Campina Grande: Realize - Eventos Científicos e Editora Ltda., 2017. p.1-6. ISSN: 2594-8334. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 13 out. 2019.
8. Vasconcelos TC, Guidotti ACF, Bomfim FRC. O uso do *Hibisco sabdariffa* L. na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Rev Cient Multidisc Núcleo Conhec**. Ano 3, Ed. 1, Vol. 2, pp. 05-20, jan. 2018. ISSN 2448-0959. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 9 ago. 2019.
9. Silva JN *et al*. Desenvolvimento de um creme dermatológico vegetal rejuvenescedor facial contendo extrato de *Hibiscus sabdariffa*. **Braz J Surg Clin Res – BJSCR**. 2019; 25 (2): 11-18. ISSN 2317-4404. [[Link](#)].
10. Oliveira F, Akisue G. **Fundamentos de farmacobotânica e morfologia vegetal**. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. ISBN: 9788573791884.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª ed. volume 2 / Brasília: ANVISA, 2010. 546p. [[Link](#)].
12. Matos FJA. **Introdução a Fitoquímica Experimental**. 3ª ed. Imprensa Universitária/Edições UFC, Fortaleza, 2009. 150p. ISBN: 85-7282-026-4.
13. Córdova KRV, Gama TMMTB, Winter CMG, Kaskantzis Neto G, Freitas RJS de. Características físico-químicas da casca do maracujá amarelo (*Passiflora edulis flavicarpa* DEGENER) obtida por secagem. **B. CEPPA**. 2005; 23(2): 221-230. ISSN 19839774. [[CrossRef](#)].
14. Andreo D, Jorge N. Antioxidantes naturais: técnicas de extração. **B. CEPPA**. 2006; 24(2): 319-336. ISSN 1983-9774. [[CrossRef](#)].
15. Abreu BVB *et al*. Quantificação de polifenóis de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith coletado no Cerrado maranhense. **Rev Ciênc Saúde**. 2006; 8(1): 18-24. ISSN 1516-7534.

16. Brasil. Ministério da Saúde. **Resolução - RDC Nº 14**, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos de Origem Vegetal. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 de Março de 2013. [\[Link\]](#).
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1ª ed. Brasília: ANVISA; 2004. 52p. (Série Qualidade em Cosméticos; v. 1). ISBN 85-88233-15-0. [\[Link\]](#).
18. Brito MCA. **Estudo botânico, químico, avaliação da citotoxicidade e atividade antimicrobiana do óleo essencial das folhas e ramos da espécie *Eugenia Patrisii* Vahl**. 47f. São Luís. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso [Bacharel em Farmácia] –Universidade Federal do Maranhão, UFMA, São Luís. 2013.
19. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. 2006a. **Decreto nº 5.813**, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, 22 de junho de 2006. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 22 out. 2019.
20. Fonseca AM *et al.* Constituents and antioxidant activity of two varieties of coconut water (*Cocos nucifera* L.). **Braz J Pharmacog.** 2009; 19(1b): 193-198. ISSN 0102-695X. [\[CrossRef\]](#).
21. Rebelo MM, Silva JKR, Andrade EHA, Maia JGS. Antioxidant capacity and biological activity of essential oil and methanol extract of *Hyptis crenata* Pohl ex Benth. **Braz J Pharmacog.** 2009; 19(1B): 230-235. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#).
22. Mendes OR. **Avaliação da atividade antioxidante da flor de *Hibiscus sabdariffa* L. comercializada no município de Palmas – TO**. 37f. Palmas. 2015. Monografia [Graduação em Farmácia]. Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA). Palmas - TO, 2015. [\[Link\]](#).
23. Freitas NM, Santos AMCM, Moreira LRMO. Avaliação fitoquímica e determinação de minerais em amostras de *Hibiscus sabdariffa* L. (vinagreira). **Cad Pesq.** Universidade Federal do Maranhão, UFMA. 2013; 20(3): 65-72. ISSN 2178-2229. [\[CrossRef\]](#).
24. Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas Medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Quím Nova.** Out. 2007; 30(2): 374-381. ISSN 0100-4042. [\[CrossRef\]](#).
25. Nunes SP, Thomas AB, Lima LCO. **Compostos fenólicos, antocianinas e atividade antioxidante em chá de hibisco (*Hibiscus sabdariffa* L.)**. In: XXIII Congresso de Pós-Graduação da UFLA, 27 de outubro a 01 de novembro de 2014, 23, 2014, Lavras. Artigo. Lavras: Sbe, 2014. p1-6. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 05 nov. 2019.
26. Vizzotto M, Castilho PM, Pereira MC. Compostos Bioativos e Atividade Antioxidante em Cálices de Hibisco (*Hibiscus sabdariffa* L.). **EMBRAPA - Comun Técn.** 2009; 213:1-7. ISSN 1806-9185. [\[Link\]](#).
27. Chaves MH *et al.* Fenóis totais, atividade antioxidante e constituintes químicos de extratos de *Anacardium occidentale* L., Anacardiaceae. **Rev Bras Farmacog.** 2010; 20(1): 106-12. ISSN 0102-695X. [\[CrossRef\]](#).
28. Rossatto GH, Bindes MMM, Cardoso VL, Reis MHM. “Determinação do teor de fenólicos totais do *hibiscus sabdariffa* empregando extração hidroetanólica”. In: **Anais do XII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica**. Blucher Chemical Engineering Proceedings. São Paulo: Blucher. 2017; 1(4): 1-6. ISSN 2359-1757. [\[CrossRef\]](#).
29. Sobota JF, Pinho MG, Oliveira VB. 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. Jan/Mar 2016; **Rev Fitos.** Fiocruz/Instituto de Tecnologia em Fármacos. Rio de Janeiro. Jan/Mar 2016; 10(1): 33-46. [\[CrossRef\]](#).

30. Souza TJT, Apel MA, Bordignon S, Matzenbacher NI, Zuanazzi JAS, Henriques AT. Composição química e atividade antioxidante do óleo volátil de *Eupatorium polystachyum* DC. **Rev Bras Farmacog.** 2007; 17: 368-372. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)].
31. Balestrin L, Dias JFG, Miguel OG, Dall'Stella DSG, Miguel MD. Contribuição ao estudo fitoquímico de *Dorstenia multififormis* Miquel (Moraceae) com abordagem em atividade antioxidante. **Rev Bras Farmacog.** 2008; 18: 230-5. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)].
32. Aquino VVF, Costa JGM, Angélico EC, Medeiros RS, Araújo MF, Rodrigues OG. Metabólitos Secundários e ação antioxidante de *Croton heliotropiifolius* e *Croton blanchetianus*. **Acta Brasilie.** 2017; 1(3): 7-10. ISSN 2526-4338. [[CrossRef](#)].
33. Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL. *Brine shrimp*: a convenient general bioassay for active plant constituents. **PI Medic.** 1982; 45(5): 31-4. [[CrossRef](#)].
34. Lima MVS, Guedes CM, Abreu MC, Peron AP. Análise da citotoxicidade e genotoxicidade de *Hibiscus sabdariffa* L. *in natura* e industrializado, e comparação da toxicidade entre as formas analisadas da planta. **Multitemas.** Universidade Católica Dom Bosco. 16 out. 2018; 23(55): 121-32. [[CrossRef](#)].
35. Shibata TMM. **Influência da atividade de água nas reações químicas e bioquímicas.** Decagon Devices Latam. 27 jun. 2014; São José dos Campos, SP. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 09 dez 2019.

Histórico do artigo | **Submissão:** 20/10/2020 | **Aceite:** 05/10/2021 | **Publicação:** 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Sousa JMA, Caldas JM, Brito MCA. Avaliação da atividade antioxidante do extrato da *Hibiscus sabdariffa* L. para desenvolvimento de formulação cosmética. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 432-443. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1110>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Brazilian essential oil of *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson (Poaceae): positive effects on inflammation-induced human fibroblasts and skin aging

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1127>

Oliveira, Carlos Rocha^{1*}; Bella, Leonardo Mendes¹; Duarte, Marília Cristina²; Vieira, Rodolfo de Paula³.

¹Anhembi Morumbi University, Health Sciences. Rua Doutor Almeida Lima, s/n, Mooca, CEP 03164-000, São Paulo, SP, Brazil.

²University of Mogi das Cruzes, Center for Biomedical Sciences, Laboratory of Plant Systematics. Avenida Dr. Cândido Xavier de Almeida e Souza, 200, Centro Cívico, CEP 08780-911, Mogi das Cruzes, SP, Brazil.

³University Brazil, Campus Itaquera. Rua Carolina Fonseca, 235, Vila Santana, CEP 08230-030, São Paulo, SP, Brazil.

*Correspondência: carlos@iooe.org.br.

Abstract

The study evaluated the effects of essential oil from *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson (CMEO) on lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human fibroblasts. Samples were collected in Monte Verde, Minas Gerais, Brazil and analyzed by gas chromatography with mass spectrometry. The fibroblasts were cultured in a monolayer using Iscove's medium and stimulated by LPS (1 µg/mL) and incubated for 24 h at 37°C. The cytotoxicity was evaluated by MTT assay and collagen concentration by Sirius red. Collagenase activity, hyaluronic acid, and the concentrations of IL-1β; IL-6; MCP-1 (CCL2), and MIP-1-α (CCL3) were evaluated. The effect of CMEO on the expression of mRNA and the secretion of enzymes in fibroblasts were evaluated by RT-qPCR and ELISA, respectively. CMEO was cytotoxic against fibroblasts, in which 10 µg/mL inhibited 50% of cell viability. When treated with CMEO, the fibroblasts produced more collagen and hyaluronic acid than control cells. When stimulated by LPS, fibroblasts exhibited higher production of IL-6, IL-1β, MCP-1, and MIP-1α than control cells. The study demonstrated the effects of CMEO on the modulation of mediators related to inflammation and decreasing the mRNA and secretion levels of metalloproteinases, revealing to be a promising candidate for anti-aging effects and wound healing treatments.

Keywords: *Cymbopogon martini*. Anti-inflammatory. Anti-aging. Hyaluronic acid. Collagen.

Introduction

Essential oils (EOs) (Aetherolea, Ethereal oils, Volatile oils) are concentrated hydrophobic liquids containing volatile aromatic compounds from the secondary metabolism of plants^[1,2]. EOs are principally composed of mono- and sesquiterpene hydrocarbons and their oxygenated derivatives, along with aliphatic alcohols, aldehydes, and esters^[3]. The knowledge of EOs chemical profile is important to select the suitable extraction method^[3].

EOs can be extracted from plant tissues, such as flowers, fruits, leaves, peel, stem, and roots^[1,2]. Although they are largely used in the pharmaceutical and food industry, it is unknown exactly whether EOs were used as healing agents or for domestic use at the beginning^[3].

Cymbopogon martini (Roxb.) Will. Watson (CM), as known as palmarosa, is a member of the Gramineae family, which is very famous for its high oil content^[4]. *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson essential oil (CMEO) has been widely used in aromatherapy because of its antimicrobial and anti-inflammatory properties^[4]. The bioactivity of EOs depends on the interaction of their compounds which results in a synergic or an antagonistic effect^[3]. Geraniol (3,7-dimethylocta-trans-2,6-dien-1-ol) is an acyclic monoterpene alcohol^[4]. This monoterpenoid is the major compound of Palmarosa EO and has anti-oxidant and anti-inflammatory effects^[4,5].

Fibroblasts are one of the most important cells involved in tissue repair because they produce a group of molecules to maintain the extracellular matrix (ECM) and replace wounded tissue, such as collagen type I, III, and IV, fibronectin, glycosaminoglycans, hyaluronic acid, laminins, metalloproteinases and proteoglycans^[6,7]. In addition, ECM reorganization occurs through a process of degradation and crosslinking enzymes, produced by fibroblasts, that are activated and regulated by pro-inflammatory cytokines^[2].

Although inflammation is a process well-regulated, an excessive inflammatory response can be a source of additional damage to individuals, such as inflammatory diseases^[8]. Thus, the use of Palmarosa EOs as an anti-inflammatory agent can be an effective strategy to regulate an excessive inflammatory response^[8]. The aim of the present study was to evaluate the effects of CMEO on lipopolysaccharide-stimulated human fibroblast cells.

Materials and Methods

Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM), fetal bovine serum (FBS), penicillin- streptomycin, and phosphate-buffered saline (PBS) were obtained from Gibco BRL (Grand Island, CA, USA). 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) was purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo., USA).

Plant identification

Samples of *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson were collected in the Monte Verde, State of Minas Gerais, Brazil, September 2019. An exsiccate of the plant collected and identified was deposited and authenticated (voucher specimen number HUMC 7661) in the Herbarium of the University of Mogi das Cruzes, SP, Brazil.

Cymbopogon martini (Roxb.) Will. Watson essential oil

The Essential oil of *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson was supplied by WNF Essential Oils (São Paulo, SP, Brazil). The purity and quality of the *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson essential oil were monitored by the WNF Essential Oils quality control department. *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson chemical analysis was performed in the Analytical Center of the Chemistry Institute of the University of São Paulo (USP), by gas chromatography-mass spectrometer (GC-MS) Shimadzu model QP5050A, according to operating conditions: CBP-5 capillary column (50 m × 0.25 mm × 0.25 μm), injector temperature of 250°C

and helium (He) as a carrier gas. The energy of impact used in MS was 70 eV. Compounds identification in EO was carried out by mass spectra analysis according to the National Institute of Standards and Technology library. The relative concentration of each compound in essential oil was computed from GC peak areas by the analysis program.

Culture and cytotoxicity evaluation of CMEO by MTT assay

The CCD1072Sk cell line was obtained from Rio de Janeiro Cell Bank (CCD1072Sk - ATCC CRL2088). The cells were cultured in a monolayer using IMDM (Gibco) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 UI/mL penicillin/streptomycin, and 0.25 µg/mL Fungizone (Gibco) in a humidified atmosphere at 37°C in 5% CO₂. These cells were trypsinized three times per week using 0.25% trypsin/EDTA (Cultilab, Brazil). For the 24-hour cell viability assessment, the control and treated cells were centrifuged and resuspended in equal parts medium and trypan blue (0.05% solution) and counted using a hemocytometer. To evaluate the cytotoxicity of CMEO, the essential oil was dissolved in the culture medium in appropriate concentrations. The cell viability of control and CMEO (0.0–160.0 µg/mL)-treated fibroblasts cells were measured using a standard MTT assay. Briefly, 5×10⁴ viable cells were seeded into clear 96-well flat-bottom plates (Corning) in IMDM medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and incubated with different concentrations of the extract for 24h. Then, 10 µL/well of MTT (5 mg/mL) was added and the cells were incubated for 4h. Following incubation, 100 µL of 10% sodium dodecyl sulfate (SDS) solution in deionized water was added to each well and left overnight. The absorbance was measured at 595 nm using a FlexStation 3 Multi-Mode Benchtop Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA).

Cell viability after LPS treatment

Briefly, cells were seeded in 96-well culture plates at a density of 5×10⁴ viable cells/well and incubated for 24 h, then exposed to IC₅₀ concentration of CMEO (10 µg/mL), previously determined in item 2.1 in the presence of LPS (1 µg/mL) and incubated for another 24 h at 37°C. The MTT solution was added to a final concentration of 0.5 mg/mL and then incubated for 2 h at 37°C followed by the addition of 0.1 mL of dimethyl sulfoxide to dissolve the MTT-formazan. The amount of MTT-formazan was then determined by measuring abs at 595 nm.

Sirius Red Collagen Quantification

The cells were pre-treated in serum free medium for 6 hours and were then treated with 10 µg/mL (IC₅₀ concentration) of CMEO for 24 hours. After cells were cultured, the medium was removed, and the wells were washed three times with 0.1 M PBS. Next, 100 µl of Bouin's solution (picric acid 0.9%, formaldehyde 9.0% and glacial acetic acid 5.0%) were added for fixation for 1 h. Samples were washed with PBS, then the Sirius Red dye was added. After 1 h, the maximum possible amount of dye was removed, followed by washing with 150 µl of a 0.01 M hydrochloric acid solution for 30 seconds to remove the dye that did not bind to collagen. Next, the dye was removed from cell layers by the addition of 0.1 M NaOH for 30 min. 100 µL aliquots of the solution contained in the wells were transferred to a new plate. Absorbance was measured with an Elx- 800-UV (Bio-Tek Instruments, USA) microplate reader at 570 nm.

Hyaluronic acid synthesis assay

Effects of CMEO on HA synthesis were determined using an ELISA kit. The fibroblast cells (5.0×10^4 cells/well) were seeded in 96-well-plates for 24 h at 37°C, 5%CO₂. The cells were pre-treated in serum free medium for 6 hours and were then treated with 10 µg/mL (IC₅₀ concentration) of CMEO for 48 hours. The cultured medium was collected, and HA synthesis was measured by ELISA. The absorbance was measured at 450 and 570 nm using a microplate reader. The HA concentration in the cultured supernatant acquired from the treated fibroblast cells was calculated and compared with the standard curve of HA.

Collagenase activity

The collagenase activity was analyzed by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (ABCAM, USA) following the manufacturer's instructions. Briefly, the cells (5.0×10^4 cells/well) were seeded in 96-well-plates for 24 h at 37°C, 5%CO₂. Fibroblast cells were pre-treated in serum free medium for 24 hours and were further treated with CMEO (10 µg/mL) for 48 hours.

Cytokines and chemokines analysis in cell culture supernatants

The concentrations of IL-1β; IL-6; MCP-1 (CCL2); and MIP-1-α (CCL3) in the cell culture supernatants were analyzed by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) following the manufacturer's instructions. Cells were treated with LPS (1 µg/mL) with or without CMEO (10 µg/mL) for 6 h. The cell culture supernatant (100 µL) was collected to determinates the levels of cytokines and chemokines, according to the manufacturer's instructions.

Reverse transcription-quantitative PCR (RT-qPCR)

The effect of CMEO on the expression of mRNA of MMP-1; MMP-2; and MMP-9 enzymes in fibroblasts was evaluate by RT-qPCR. Cells were pretreated with CMEO (10 µg/mL) for 2 hours and treated with LPS (1 µg/mL) for 24 hours. Total RNA extracted from cells samples was converted to cDNA using a SuperScript® III RT kit (Invitrogen, Carlsbad, CA), according to the manufacturer's protocol. The concentration of RNA was detected using a NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Inc.). GAPDH was used as the internal control. The thermocycling conditions were as follows: 95°C for 10 min followed by 36 cycles of 94°C for 15 sec and 57°C for 40 sec. The $2^{-\Delta\Delta Cq}$ method was used to quantify the relative gene expression levels of the target genes. Relative standard curves were generated by serial dilutions and all samples were run in triplicates. Following, the sequence of primers used in the qRT-PCR analysis: MMP-1: Forward 5'-AGCTAGCTCAGGATGACATTGATG-3'; and reverse 5'-GCCGATGGGCTGGACAG-3'; MMP-2: Forward 5'-ACCGCGACAAGAAGTATGGC-3'; and Reverse 5'-CCACTTGCGGTCA TCATCGT-3'; MMP-9: Forward 5'-CGATGACGAGTTGTGGTCCC-3'; and Reverse 5'-TCGTAGTTG GCCGTGGTACT-3'; GAPDH: Forward 5'-CGGTGTGAACGGATTTGGC-3'; and Reverse 5'-GTGAGTGGAGTCATACTGGAAC-3'.

Enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of MMP2 and MMP9

Cell supernatant was centrifuged at 12,000g for 15 min at 4°C. MMP2 ELISA kits (RAB0365; Sigma, USA) and MMP9 ELISA kits (RAB0372; Sigma, Nanjing, China) were used to measure the levels of protein secretion of MMP2 and MMP9 according to the manufacturer's instructions. To detect MMP-1 concentration

in supernatants, ELISA was performed with a commercially available ELISA kit (Abcam). The MMP-1 concentrations were detected according to the manufacturer's instructions

Statistical analysis

The obtained results were expressed as the mean \pm standard error of mean (SEM) from at least three independent experiments, unless stated otherwise. Paired data was evaluated by Student's t-test. A p value of <0.05 was considered significant.

Results and Discussion

The main chemical components obtained by gas chromatography are shown in **TABLE 1**.

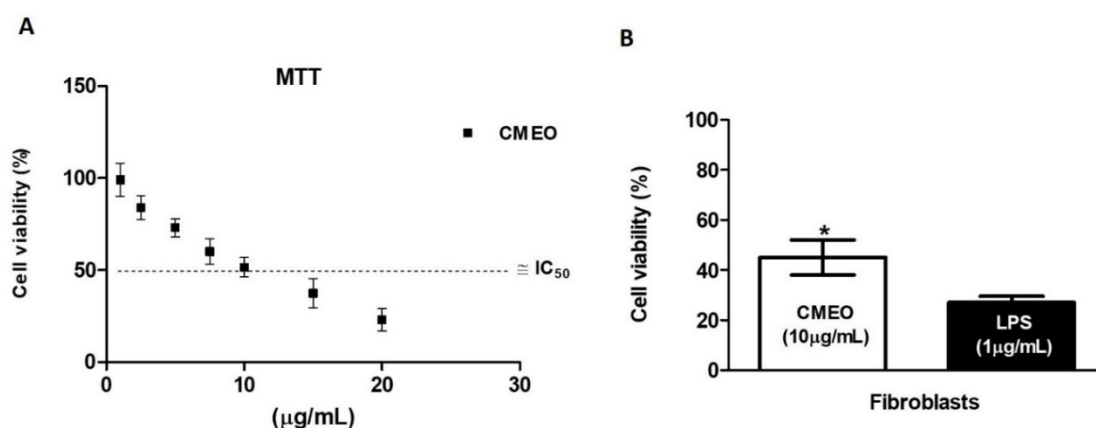
TABLE 1: Chemical compositions of CMEO leaf oil.

RT*	Chemical composition	Area %
8.818	Geraniol	81.70
10.488	Geranyl acetate	10.21
6.525	Linalool	01.57
9.014	Geranial	01.23
11.185	Isocaryophyllene	01.09

* Retention Time

The effects of the CMEO on CCD1072Sk fibroblasts cell viability was evaluated using the MTT assay. As shown in **FIGURE 1A**, the CMEO was cytotoxic against fibroblasts cells, in which 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ inhibited 50% of cell viability. The IC_{50} value obtained corroborates the variability found in the literature in studies where screenings are carried out with different types of fibroblasts and essential oils. CMEO was able to reverse the cytotoxicity caused by LPS in all these cell lines (**FIGURE 1B**).

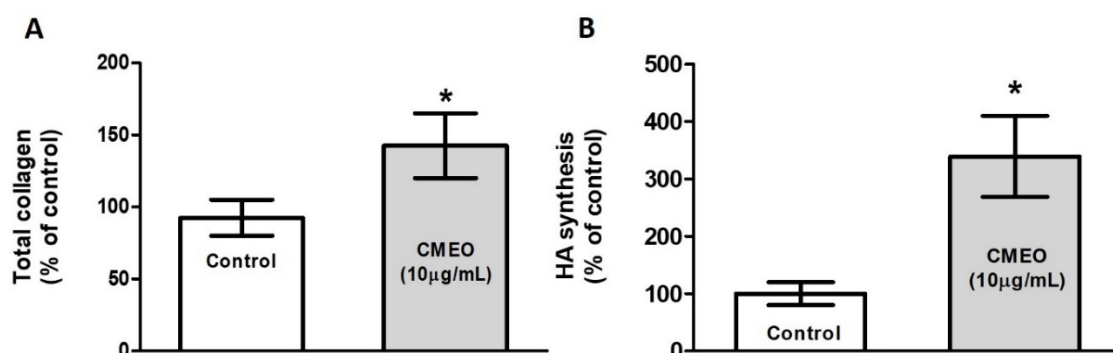
FIGURE 1: (A) Cell viability of CMEO on fibroblast cells. The cells were treated with or without various concentrations of the each one (0.0–160.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) for 24 h. The cell viability was determined using MTT assay. (B) Effects of CMEO on LPS-induced cytotoxicity. All assays have been performed in triplicate and the mean \pm standard deviations are shown.



After the MTT assay and the determination of the IC_{50} , the subsequent aim was to investigate whether the CMEO was, in fact, able to increase collagen and hyaluronic acid synthesis. The **FIGURE 2** show the effects

of CMEO on collagen (**FIGURE 2A**) and hyaluronic acid (**FIGURE 2B**) synthesis. In both cases, the synthesis from CCD1072Sk fibroblast cells were found to have significantly increased when compared to control (non-treated cells).

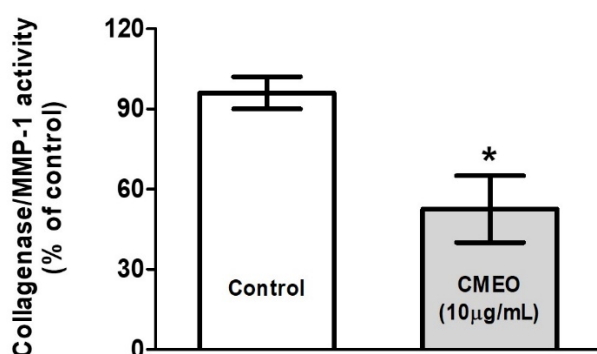
FIGURE 2: The effects of CMEO on collagen (A) and hyaluronic acid (B) synthesis.



Legend: (A) The collagen synthesis was determined by Sirius red assay. Fibroblast cells were pre-treated in serum free medium for 24 hours and were further treated with CMEO (10 µg/mL) for 24 hours. The cells were stained with Sirius Red dye and the absorbance was determined using a microplate reader at 570 nm. (B) The hyaluronic synthesis was determined using an ELISA kit. Fibroblast cells were pre-treated in serum free medium for 24 hours and were further treated with CMEO (10 µg/mL) for 48 hours. The cultured medium was collected for ELISA and the absorbance was measured at 450 and 570 nm using a microplate reader. All assays have been performed in triplicate and the mean ± standard deviations are shown as *p < 0.05 versus the non-treated cells.

It is well known that collagenases are the enzymes that digest collagen. Therefore, the reduction of collagenase activity could protect against collagen breakdown. Thus, the effects of CMOE on collagenase activity showed that the essential oil dramatically decreased after treating the CCD1072Sk fibroblast cells (**FIGURE 3**).

FIGURE 3: The effects of CMOE on collagenase/MMP-1 activity was determined using a collagenase activity colorimetric assay kit.

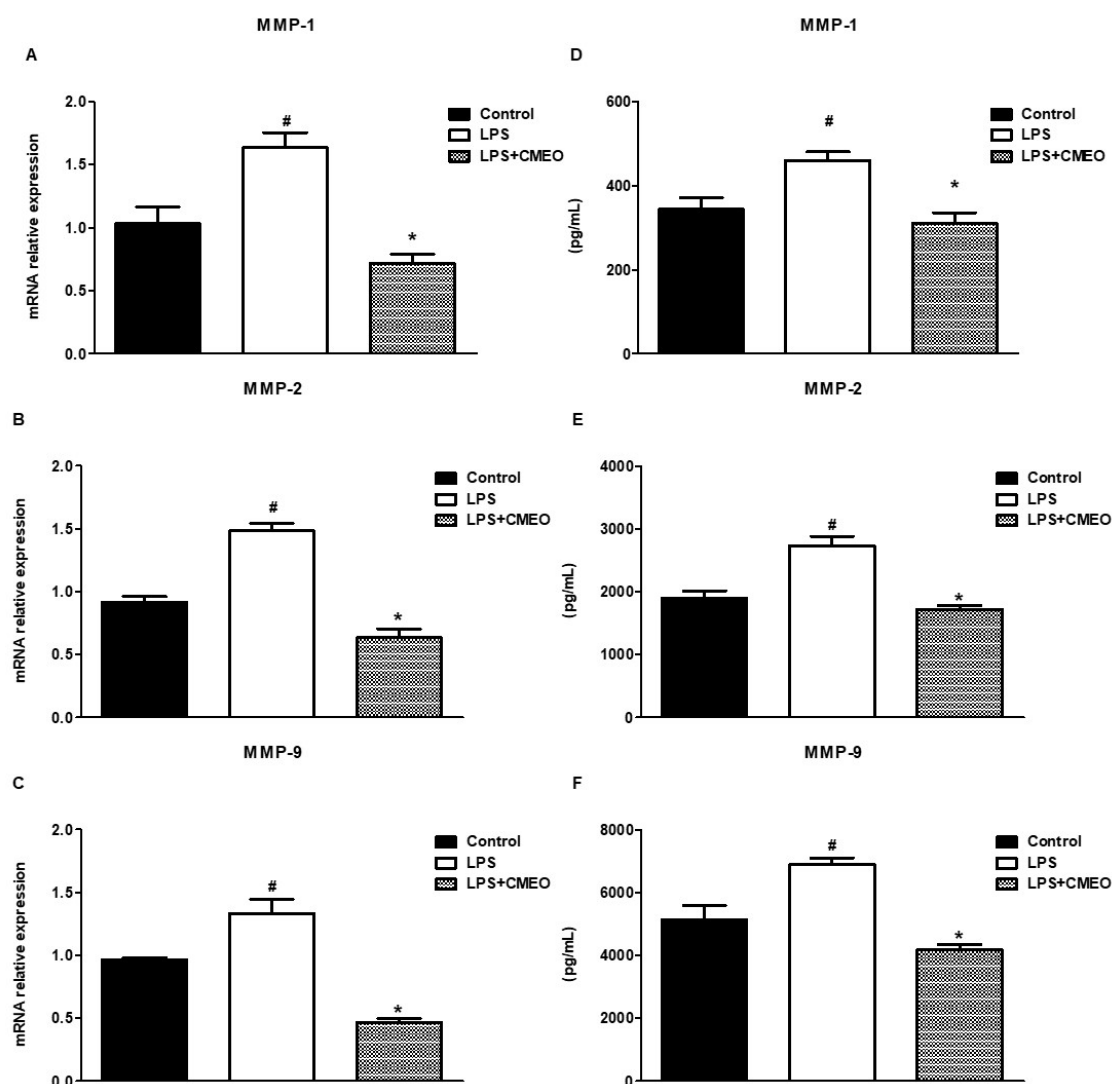


Legend: Fibroblast cells were pre-treated in serum free medium for 24 hours and were further treated with CMEO (10 µg/mL) for 48 hours. The cultured medium was collected, and the absorbance was measured at 345 nm using a microplate reader. All assays have been performed in triplicate and the mean ± standard deviations are shown as *p < 0.05 versus the non-treated cells.

The **FIGURE 4 (A, B, AND C)** indicates that MMP-1 (collagenase), MMP-2, and MMP-9 mRNA enzymes were highly expressed in the LPS-activated fibroblasts cells. CMEO at 10 µg/mL significantly and similarly inhibited the mRNA expression of the metalloproteinases (MMP's) enzymes as shown in the same **FIGURE 4 (A, B, AND C)**. At the same time, the effects of CMEO (10 µg/mL) and LPS on the levels of MMP-1, MMP-2, and MMP-9, were evaluated, as shown in **FIGURES 4 (D, E, AND F)** in conditioned medium from fibroblasts cultures.

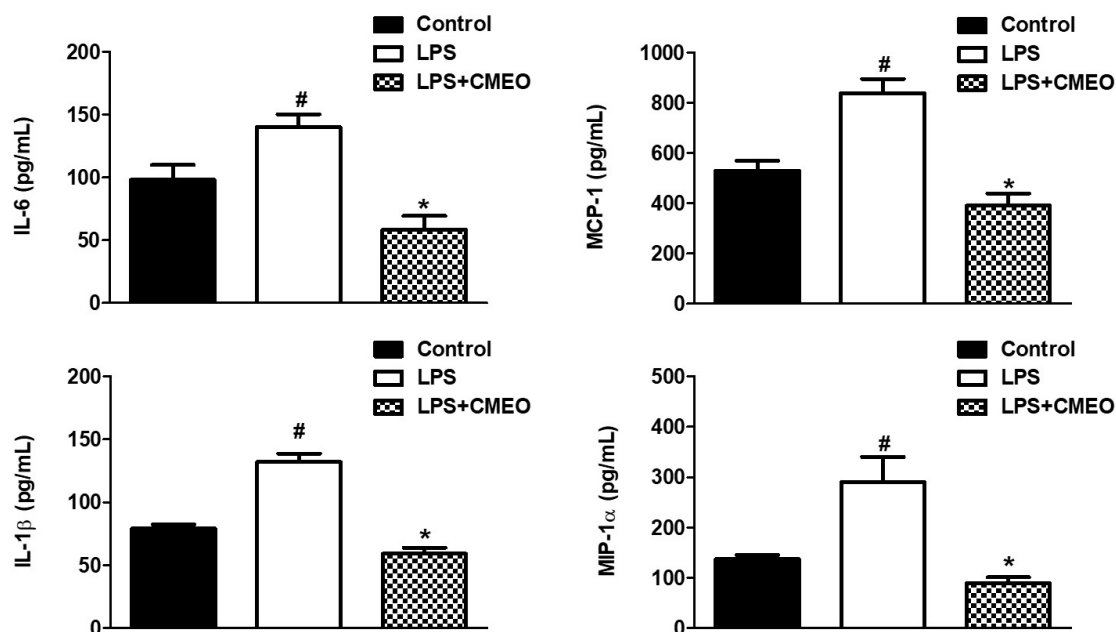
The cytokines, IL-1β and IL-6, and the chemokines MIP-1α and MCP-1 were highly expressed in LPS-activated cells, however, the treatment with CMEO (10 µg/mL) significantly inhibited the expression of these inflammatory mediators in activated CCD1072Sk cells (**FIGURE 5**). The CMEO used in this study showed a high geraniol content (**TABLE 1**).

FIGURE 4: Effects of CMEO on the expression of mRNA and secretion of MMP-1; MMP-2; and MMP-9 in fibroblast cell line in presence or absence of LPS.



Legend: Cells were pretreated with CMEO (10 µg/mL) for 2 hours and treated with LPS (1 µg/mL) for 24 hours. (A) mRNA levels of MMP-1; (B) mRNA levels of MMP-2; and (C) mRNA of MMP-9. The mRNA levels were determined using real-time RT-PCR. ELISA analysis was performed to determine the levels of MMP-1 (A); MMP-2 (B); and MMP-9 (C) in the cell line culture supernatant. All assays have been performed in triplicate and the mean ± standard deviations are shown as *p < 0.05 versus LPS-treated cells.

FIGURE 5: CMEO regulates LPS-induced release of inflammatory cytokine. Cells were pretreated with CMEO (10 µg/mL) for 2 hours and treated with LPS (1 µg/mL) for 24 hours. The effect of CMEO on decreasing release of interleukins and chemokines was determined by ELISA. All assays have been performed in triplicate and the mean ± standard deviations are shown as *p < 0.05 versus LPS-treated cells.



The major component found in CMEO was geraniol, corroborating data from the literature that indicate this as the main component of the essential oil of palmarosa (81,70%)^[9-11]. In a screening carried out with different essential oils and V79 fibroblasts, it presented IC50% values between 19.50±5.96 and 448.00±19.52 µg/mL^[11]. In a study with L929 fibroblasts tested with *Moringa oleifera* essential oil, it presented an IC50% of 42.99 ± 0.17 µg/mL^[12].

An important biological factor associated with skin aging is the general atrophy of the extracellular matrix, reflected by a reduction in collagen levels^[13]. In addition, collagen synthesis in skin fibroblasts plays a major role in skin rejuvenation^[14], while the synthesis of hyaluronic acid, HA, an unsulfated glycosaminoglycan, regulates skin hydration, wrinkles and tissue repair^[15]. Our results indicate that the CMEO significantly induced collagen and hyaluronic acid synthesis from the fibroblasts, suggesting that the CMEO could enhance skin moisture and can result in skin being less dry by increasing HA synthesis^[16].

Our results indicate that CMEO, by reducing the secretion of IL-6, IL-1β, MCP-1, and MIP-1α, decreases the mRNA synthesis of MMPs that are produced by fibroblasts and stimulate the synthesis of total collagen. We suggest that CMEO, which present a high content of geraniol, could be part of cosmetic formulations, with antiaging indication, since, in addition to increasing collagen synthesis, it decreases the inflammatory response, which triggers the expression of MMPs, contributing to the degradation of matrix collagen extracellular, fundamental findings for skin aging. Finally, the results showed the potential of CMEO, probably due to the action of geraniol, as an important cosmetic ingredient, although further studies are needed to better understand the action and regulation of signaling pathways in different biological processes.

MMP's are enzymes that participate in the breakdown of elements in the extracellular matrix, playing an important role in homeostasis, aging and skin healing^[17]. In addition to chronological aging, induced by UV radiation, increased production of MMPs, including MMP-1, MMP-2 and MMP-9, promotes changes in collagen synthesis by collagen induction or by degradation of the ECM^[18]. The results obtained shows that the CMEO significantly reduced ($p < 0.05$) the mRNA expression of the evaluated MMP's, suggesting that CMEO could attenuate collagenolysis and elastolysis by matrix MMP's that occur under normal conditions, and in most inflammatory processes^[19]. The inflammatory response occurs, at least in part, by fragments of the proteolysis (e.g., elastin), which function as chemotactic agents, stimulating inflammation, proliferation, and angiogenesis^[20].

The ability to reduce IL-6 secretion suggests that CMEO modulates collagenolytic effects through the negative modulation of this interleukin, where after induction by ultraviolet and infrared radiation, it stimulates, for example, the expression of MMP-1^[21]. The reduction in the secretion of IL-1 β , observed in treated fibroblasts with CMEO, can regulate the expression and activation of MMP's^[22], as MMP-2^[23], and MMP-9^[24]. Regarding the evaluated chemokines, the results obtained after the treatment of fibroblasts with CMEO, suggest that the reduction in the levels of MCP-1 and MIP-1 α may reduce the expression of MMP's, since results described in the literature, indicate an increase in MMP-1 and MMP-9 by these chemokines^[25,26]. The degradation of collagen and glycosaminoglycans, promotes considerable deterioration of connective tissue leading to the appearance of wrinkles, reduced skin elasticity and firmness^[27].

Geraniol is a natural acyclic monoterpene alcohol found in the essential oils of lemon grass, palmarosa, citronella, and other plants^[28]. It is used in cosmetics, shampoos, and other non-cosmetic products^[29]. Recently, geraniol was shown to possess various pharmacological properties, including antioxidant, antimicrobial, antitumor, and anti-inflammatory activities^[30]. The effects presented, could be attributed, at least in part, to the action of geraniol, since its anti-inflammatory effect^[31,32], indicates that this component of CMEO could it could negatively modulate the secretion of interleukins and chemokines, promoting less expression of enzymes related to collagenolysis and elastolysis, in addition to promoting an increase in total collagen synthesis. Thus, CMEO would act as a skin protector against the damages caused by chronological aging and/or induction by radiation exposure UV, since CMEO was not cytotoxic to fibroblast cell line, as well as in similar results described in the literature^[33-35].

Conclusion

Our results showed that CMEO stimulated the synthesis of collagen and hyaluronic acid, reduced the secretion of inflammatory cytokines and negatively modulated MMP expression. These finds, associated with new studies, suggest a potential anti-aging, anti-scar, and wound healing, especially in its inflammatory phase, from CMEO, through inflammatory control and possible prevention of degradation of the extracellular matrix. However, future studies with in vivo models should be conducted to validate the effects observed with CMEO.

Acknowledgements

The authors would like to thank WNF Essential Oils for kindly donating the CMEO evaluated in this research.

References

1. Promila. A review on the medicinal and aromatic Plant *Cymbopogon martini* (Roxb.) Watson (Palmarosa). **Inter J Chem Studies**. 2018; 6(2): 1311-15. ISSN 2349-8528. [\[Link\]](#).
2. Scherer R, Wagner R, Duarte MCT, Godoy HT. Composição e atividades antioxidante e antimicrobiana dos óleos essenciais de cravo-da-índia, citronela e palmarosa. **Rev Bras PI Med**. 2009; 11(4): 442-49. ISSN 1516-0572. [\[CrossRef\]](#).
3. Elshafie HS, Camele I. An Overview of the biological effects of some mediterranean essential oils on human health. **Biomed Res Int**. 2017; 2017: 9268468. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
4. Andrade BFMT, Conti BJ, Santiago KB, Fernandes Júnior A, Sforcin JM. *Cymbopogon martini* essential oil and geraniol at noncytotoxic concentrations exerted immunomodulatory/anti-inflammatory effects in human monocytes. **J Pharm Pharmacol**. 2014; 66(10):1491-6. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
5. Wang J, Su B, Zhu H, Chen C, Zhao G. Protective effect of geraniol inhibits inflammatory response, oxidative stress and apoptosis in traumatic injury of the spinal cord through modulation of NF- κ B and p38 MAPK. **Exp Ther Med**. 2016; 12(6): 3607-13. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
6. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezme MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Vet World**. 2018; 11(5): 627-35. E-ISSN 2231-0916. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
7. des Jardins-Park HE, Foster DS, Longaker MT. Fibroblasts and wound healing: an update. **Regen Med**. 2018; 139(5): 491-95. ISSN 1746-0751. [\[CrossRef\]](#).
8. Gao HM, Hong JS. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. **Trends Immunol**. 2008; 29(8): 357-65. [\[CrossRef\]](#).
9. Raina VK, Srivastava SK, Aggarwal KK, Syamasundar KV, Khanuja SPS. Essential oil composition of *Cymbopogon martini* from different places in India. **Flavour Fragr. J**. 2003; 18(4): 312-15. [\[CrossRef\]](#).
10. Prashar A, Hili P, Veness RG, Evans CS. Antimicrobial action of palmarosa oil (*Cymbopogon martini*) on *Saccharomyces cerevisiae*. *Phytochemistry*. 2003 Jul;63(5):569-75. doi: 10.1016/s0031-9422(03)00226-7. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) PMID: 12809717.
11. Randriamiharisoa RP, Gaydou EM. Composition of palmarosa (*Cymbopogon martini*) essential oil from Madagascar. **J Agric Food Chem**. 1987; 35(1): 62-6. ISSN 0021-8561.
12. Oliveira PF, Alves JM, Damasceno JL, Oliveira RAM, Dias Júnior H, Crotti AEM *et al*. Cytotoxicity screening of essential oils in cancer cell lines. **Rev Bras Farmacogn**. 2015; 25(2): 183-8. [\[CrossRef\]](#).
13. Elsayed EA, Sharaf-Eldin MA, Wadaan M. *In vitro* Evaluation of Cytotoxic Activities of Essential Oil from *Moringa oleifera* Seeds on HeLa, HepG2, MCF-7, CACO-2 and L929 Cell Lines. **Asian Pacific J Cancer Prev**. 2015; 16(11): 4671-75. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
14. Binic I, Lazarevic V, Ljubenic M, Mojsa J, Sokolovic D. Skin Ageing: Natural Weapons and Strategies. **BMC Complement Altern Med**. 2013; 2013: 27248. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
15. Rittie L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. **Ageing Res Rev**. 2002; 1(4): 705–20. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
16. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. **Dermatoendocrinol**. 2012 Jul 1; 4(3): 253-8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).

17. Tammi R, Pasonen-Seppanen S, Kolehmainen E, Tammi M. Hyaluronan synthase induction and hyaluronan accumulation in mouse epidermis following skin injury. **J Invest Dermatol**. 2005 May; 124(5): 898-905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
18. West MD, Pereira-Smith OM, Smith JR. Replicative senescence of human skin fibroblasts correlates with a loss of regulation and over expression of collagenase activity. **Exp Cell Res**. 1989; 184(1): 138-47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
19. Limtrakul P, Yodkeeree S, Thippraphan P. Anti-aging and tyrosinase inhibition effects of *Cassia fistula* flower butanolic extract. **BMC Complement Altern Med**. 2016; 16: 497. [[CrossRef](#)].
20. Van Doren SR. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. **Matrix biology: J Inter Soc Matrix Biol**. 2015; 44-46: 224-31. [[CrossRef](#)].
21. Antonicelli F, Bellon G, Debelle L, Hornebeck W. Elastin-elastases and inflamm-aging. **Curr Top Dev Biol**. 2007; 79: 99-155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
22. Sundararaj KP, Samuvel DJ, Li Y, Sanders JJ, Lopes-Virella MF, Huang Y. Interleukin-6 released from fibroblasts is essential for up-regulation of matrix metalloproteinase-1 expression by U937 macrophages in coculture: cross-talking between fibroblasts and U937 macrophages exposed to high glucose. **J Biol Chem**. 2009 May 15; 284(20): 13714-24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
23. Schönbeck U, Mach F, Libby P. Generation of Biologically Active IL-1 β by Matrix Metalloproteinases: A Novel Caspase-1-Independent Pathway of IL-1 β Processing. **J Immunol**. 1998 Oct 1; 161(7): 3340-46. [[PubMed](#)].
24. Choi YA, Lee DJ, Lim HK, Jeong JH, Sonn JK, Kang SS *et al*. Interleukin-1 β stimulates matrix metalloproteinase-2 expression via a prostaglandin E2-dependent mechanism in human chondrocytes. **Exper Molec Med**. 2004 Jun; 36(3): 226-32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
25. Cheng CY, Kuo CT, Lin CC, Hsieh HL, Yang CM. IL-1beta induces expression of matrix metalloproteinase-9 and cell migration via a c-Src-dependent, growth factor receptor transactivation in A549 cells. **British J Pharmacol**. 2010 Aug 7; 160(7): 1595–1610. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
26. Suzuki M, Hashizume M, Yoshida H, Shiina M, Mihara M. IL-6 and IL-1 synergistically enhanced the production of MMPs from synovial cells by up-regulating IL-6 production and IL-1 receptor I expression. **Cytokine**. 2010 Aug; 51(2): 178-83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
27. Robinson S, Scott K, Balkwill F. Chemokine stimulation of monocyte matrix metalloproteinase-9 requires endogenous TNF- α . **Eur J Immunol**. 2002 Feb; 32(2): 404-12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. Knott A, Reuschlein K, Mielke HV. Natural *Arctium lappa* fruit extract improves the clinical signs of aging skin. **J Cosm Dermatol**. 2008 Dec; 7(4): 281-89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
29. Bhattamisra SK, Hooi LP, Shyan LP, Chieh LB, Candasamy M, Sahu PS. Effect of geraniol and clarithromycin combination against gastric ulcers induced by acetic acid and *Helicobacter pylori* in rats. **Phcog Res**. 2019; 11(4): 356-62. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
30. Wang J, Su B, Zhu H, Chen C, Zhao G. Protective effect of geraniol inhibits inflammatory response, oxidative stress and apoptosis in traumatic injury of the spinal cord through modulation of NF- κ B and p38 MAPK. **Exper Therap Med**. 2016 Dec; 12(6): 3607-13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
31. Lei Y, Fu P, Jun X, Cheng P. Pharmacological Properties of Geraniol – A Review. **PI Med**. 2019; 85(1): 48-55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]. Epub 2018 Oct 11.

32. Huang Y, Yang XL, Ni YH, Xu ZM. Geraniol suppresses proinflammatory mediators in phorbol 12-myristate 13-acetate with A23187-induced HMC-1 cells. **Drug Des Devel Ther.** 2018 Sep 11; 12: 2897-2903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
33. Chen W, Viljoen AM. Geraniol - A review of a commercially important fragrance material. **South Afr J Bot.** 2010; 76(4): 643-51. [[CrossRef](#)].
34. Sinha S, Jothiramajayam M, Ghosh M, Mukherjee A. Evaluation of toxicity of essential oils palmarosa, citronella, lemongrass and vetiver in human lymphocytes. **Food Chem Toxicol.** 2014 Jun; 68: 71-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
35. Raina V, Srivastava SK, Aggarwal KK, Syamasundar KV, Khanuja SPS. Essential oil composition of *Cymbopogon martini* from different places in India. **Flavour Fragr J.** 2008; 18(4): 312-15. [[CrossRef](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 15/12/2020 | **Aceite:** 16/08/2021 | **Publicação:** 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Oliveira CR, Bella LM, Duarte MC, Vieira RP. Brazilian essential oil of *Cymbopogon martini* (Roxb.) Will. Watson (Poaceae): positive effects on inflammation-induced human fibroblasts and skin aging. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 444-455. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1127>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Dispersões sólidas de extratos de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) para otimização da solubilidade do marcador ácido betulínico

Solid dispersions of leaves *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) extracts to optimize the solubility of the betulinic acid marker

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1070>

Nóbrega, Andréa Bezerra da^{1*}; Bizarri, Carlos Henrique Brasil¹; Paz, Andressa Santana²; Seiceira, Rafael Cardoso¹; Conceição, Edemilson Cardoso da³.

¹Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Laboratório de Química da Biodiversidade, Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos (PAF), Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde (CIBS), Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), Fiocruz Campus Jacarepaguá, Estrada da Curicica, 2000, Curicica, CEP 22780-195, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Universidade Federal de Goiás (UFG), Laboratório de Pesquisa em Produto Natural, Faculdade de Farmácia, Rua 240, esquina com a 5ª Avenida, s/nº, Setor Leste Universitário. CEP 74605-170, Goiânia, GO, Brasil.

³Universidade Federal de Goiás (UFG), Laboratório de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação de Bioprodutos, Faculdade de Farmácia, Rua 240, esquina com a 5ª Avenida, s/nº, Setor Leste Universitário. CEP 74605-170, Goiânia, GO, Brasil.

*Correspondência: abnobrega@gmail.com.

Resumo

Eugenia florida DC. pertence à família Myrtaceae. Estudos fitoquímicos anteriores com extratos de folhas de *E. florida* revelaram a ocorrência de triterpenos e, entre seus constituintes, o ácido betulínico (AB), que apresenta uma vasta literatura com diferentes atividades biológicas, como anti-inflamatório, antimalárico, antimicrobiano, antiviral e anticâncer, porém, sua baixa solubilidade aquosa limita a sua biodisponibilidade. Para o aumento da biodisponibilidade tem destaque o uso de dispersões sólidas, onde fármacos lipofílicos são dispersos em carreadores hidrofílicos, acarretando um aumento da solubilidade e perfil de dissolução. Neste trabalho, dispersões sólidas contendo extratos de *E. florida* foram preparados utilizando o carreador Gelucire[®]50/13 como agente polímerérico e a lactose monohidratada como suporte hidrofílico empregando a técnica de fusão. O sistema que apresentou melhor solubilidade de AB foi caracterizado através das técnicas de espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Análise de Termogravimetria (TGA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Difractometria de Raios-X (DRX). A técnica de dispersão sólida aumentou onze vezes a solubilidade do ácido betulínico presente no extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae), sugerindo o aumento da biodisponibilidade do marcador.

Palavras-chave: Dispersões Sólidas. Solubilidade. Ácido Betulínico. *Eugenia florida*.

Abstract

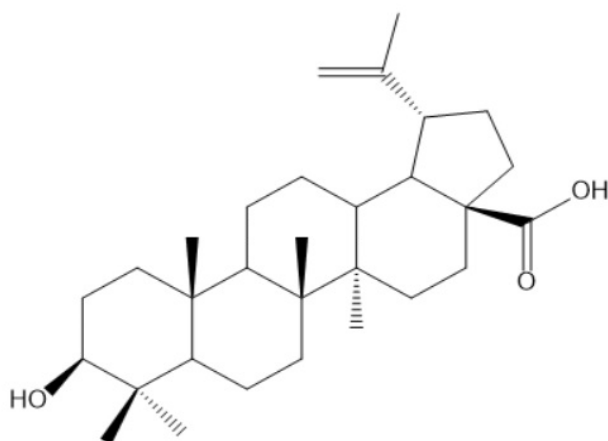
Eugenia florida DC. belongs to the family Myrtaceae. Previous phytochemical studies with extracts of *E. florida* leaves showed the occurrence of triterpenes and, among its constituents, the betulinic acid (BA), which presents a vast literature with different biological activities, such as anti-inflammatory, antimalarial, antimicrobial, antiviral and anticancer, however, its low aqueous solubility limits its bioavailability. In order to increase bioavailability, the use of solid dispersions is highlighted, where lipophilic drugs are dispersed in hydrophilic carriers, causing increase in solubility and dissolution profile. In this work, solid dispersions containing extracts of *E. florida* were prepared using the carrier Gelucire®50/13 as a polymeric agent and lactose monohydrate as a hydrophilic support using the fusion technique. The system that showed better BA solubility was characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Thermogravimetric Analysis (TGA), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and X-Ray Diffractometry (DRX). The solid dispersion technique elevated the solubility of betulinic acid in *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) leaf extract eleven times, suggesting an increase in the bioavailability of the marker.

Keywords: Solid Dispersions. Solubility. Betulinic Acid. *Eugenia florida*.

Introdução

Eugenia florida DC. pertence à família Myrtaceae^[1,2]. Estudos fitoquímicos prévios com extratos de folhas de *E. florida* revelaram a ocorrência de triterpenos, sendo considerada uma importante fonte de ácido betulínico (**FIGURA 1**). O ácido betulínico é um triterpeno penta cíclico pertencente ao grupo lupânico e apresenta muitas atividades biológicas já descritas na literatura, como anti-inflamatório^[3,4], antimalárico^[4], antiviral^[4-7], anti-HIV^[8,9] e antitumoral^[4,10-13].

FIGURA 1: Estrutura molecular do ácido betulínico.



Os triterpenos ácidos podem atuar em vários estágios no desenvolvimento de tumores, como na inibição de tumorigênese, inibição na progressão de tumor e indução da diferenciação tumoral^[14]. Desde 1995 que Pisha e colaboradores^[11] reportaram o ácido betulínico como altamente promissor agente antineoplásico, após a indução da apoptose em linhagens celulares de melanoma quer *in vitro* quer *in vivo*. Posteriormente, esta atividade foi confirmada como efetiva em outras linhagens celulares com diferentes origens tais como mama, cólon, pulmão, pâncreas, ovário, neuroblastoma, osteossarcoma, entre outras^[15]. O mecanismo de

ação antitumoral deste fitofármaco prende-se com a capacidade do mesmo induzir a morte celular apoptótica pela via mitocondrial^[13]. Adquire, contudo, ainda mais relevância o interesse terapêutico deste composto quando se percebe que existe uma dada seletividade das células cancerígenas à sua ação, mas não sobre células humanas sadias^[16-18].

Todavia, esta substância apresenta algumas limitações, no que diz respeito à fraca solubilidade da mesma e dos seus derivados, limitando a sua biodisponibilidade^[19]. Existem várias técnicas disponíveis para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis e conseqüentemente a sua biodisponibilidade. As dispersões sólidas são técnicas bastante utilizadas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis^[20-22].

Dispersão sólida é definida como uma forma farmacêutica em que as substâncias ativas são dispersas em uma matriz/carreador, biologicamente inerte e geralmente hidrofílico^[23,24]. A escolha do carreador utilizado deve ser compatível com a finalidade do estudo, uma vez que são as propriedades dos polímeros as responsáveis pelo perfil de liberação do fármaco^[25].

Na busca do aumento da solubilidade do marcador AB presente nos extratos de folhas de *E. florida*, utilizou-se a técnica de dispersão sólida por fusão, propondo assim uma melhoria no insumo farmacêutico vegetal para ser utilizado em desenvolvimentos futuros de medicamentos antitumorais.

Materiais e Métodos

Obtenção do Extrato Seco de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae)

Foram coletadas folhas frescas e sadias de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) do indivíduo localizado no Campus da Fundação Oswaldo Cruz – Manguinhos / RJ. – 22° 52' 38.13" S / 43° 14' 47.45". O indivíduo foi devidamente identificado e um *voucher* encontra-se depositado, no Herbário do Jardim Botânico, Rio de Janeiro, sob o número de registro RB 328.061 (Autorização CGEN n° 254/2015). O material foi seco a 40°C em estufa com circulação de ar por 72 h e moído em um moinho de facas. As folhas secas e trituradas foram submetidas à extração com etanol na proporção 1:10 (planta:solvente), por maceração com agitação ocasional duas vezes ao dia, com renovação de solvente 2 vezes a cada 48 horas. O solvente foi evaporado através de rota evaporador e em seguida liofilizado até obter um extrato seco^[26].

Delineamento experimental

Foi utilizado o Gelucire®50/13 como polímero carreador e a lactose monohidratada *spray dried* como suporte hidrofílico para o desenvolvimento de dispersão sólida do extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae), buscando um aumento da solubilidade do marcador ácido betulínico, sendo realizado um planejamento do tipo Delineamento de Faces Centradas (DFC) para otimizar o processo.

Na **TABELA 1**, podem-se observar os experimentos propostos pelo DFC, o planejamento foi realizado aleatoriamente e consiste em combinações, incluindo três repetições genuínas e três repetições no ponto central, totalizando os 45 experimentos realizados. A metodologia de superfície de resposta foi utilizada para investigar a influência das três variáveis independentes estudadas: quantidade de extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) (X_1), quantidade de Gelucire®50/13 (X_2) e quantidade de lactose monohidratada *spray dried* (X_3), no processo de solubilidade do marcador ácido betulínico presente no

extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) em solução tampão pH 7, sendo realizada uma análise de regressão múltipla dos dados, para verificar os coeficientes do modelo de regressão pelo método dos mínimos quadrados, estes valores encontrados foram avaliados utilizando o software *Protimiza Experimental Design*.

O modelo de regressão polinomial foi utilizado para expressar a relação da função das variáveis independentes (Eq. (1)).

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum \sum \beta_{ij} x_i x_j$$

Onde y é a variável resposta, β_0 é uma constante e β_i , β_{ii} e β_{ij} são os coeficientes linear, quadrático e interativo do modelo, e x_i e x_j são variáveis independentes.

Foi realizada a análise de variância (ANOVA) para as variáveis independentes estudadas.

TABELA 1: Fatores e níveis utilizados no delineamento Delineamento de Faces Centradas (DFC).

Símbolos	Variáveis	Níveis		
		(-1)	0	(+1)
X ₁	Extrato (mg)	50	275	500
X ₂	Gelucire (mg)	500	725	950
X ₃	Lactose (mg)	100	200	300

Preparação das dispersões sólidas

As dispersões sólidas propostas no DFC foram preparadas pelo método da fusão onde o extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) foi misturado a lactose monohidratada *spray dried* e a mistura adicionada ao carreador Gelucire®50/13 fundido nas proporções extrato/polímero conforme descrito na **TABELA 1** a 60°C, aproximadamente, com homogeneização contínua até a formação de uma dispersão homogênea, que, em seguida, foi solidificada por resfriamento em banho de gelo e pulverizada com o auxílio de gral e pistilo. As amostras foram guardadas em frascos de vidro âmbar no dessecador até as análises.

Quantificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

O sistema CLAE consiste em um sistema LC LaChrom (Merck-Hitachi) com bomba quaternária (L-7100), forno de coluna (L-7300), amostrador automático (L-7200) e detector de UV (L-7400). A separação cromatográfica foi realizada usando uma coluna μ Bondapak Waters C18 3,9 mm x 300 mm e a pré-coluna Phenomenex Luna C18 150 mm x 4,6 mm (ambas com tamanho de partícula de 5 μ m). Foi aplicada uma eluição isocrática usando 10% de água em pH 3 ajustado com ácido fosfórico (Fase móvel A) e 90% de acetonitrila (Fase móvel B). O tempo total de execução foi de 15 min, com uma vazão de 1,0 mL / min e a temperatura da coluna foi de 25°C. A aquisição de dados em 210 nm foi realizada após injeção de amostra de 10 μ L com fluxo de 1mL/min, empregando o EZChrom Elite Software 3.3.2 SP2 (Merck-Hitachi). A

quantificação do marcador químico foi realizada a partir da interpolação da área de AB em curva de calibração em faixa de concentração determinada na validação da metodologia

Validação da metodologia CLAE

O método de determinação do ácido betulínico no extrato das folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) foi baseado em Kumar^[27]. Os parâmetros de validação e os critérios de aceitação atenderam às diretrizes do Instituto Brasileiro de Metrologia (INMETRO)^[28]. Para validar a determinação de ácido betulínico no extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae), foram avaliados os seguintes parâmetros de desempenho: seletividade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), tendência (recuperação), limite de detecção (LoD), limite de quantificação (LoQ) e robustez. A seletividade foi avaliada comparando-se o tempo de retenção do padrão de ácido betulínico adicionado ao solvente (metanol) e na presença da matriz (extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae)) e pela avaliação da pureza do ácido betulínico no extrato da planta. Para avaliar a linearidade, as matrizes foram fortificadas com a solução padrão de ácido betulínico nas concentrações de 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5 e 1,0 mg/mL, em sete repetições. Após as análises, foi criado um gráfico relacionando a área do pico à concentração, e as equações da curva e os coeficientes de determinação (R^2) e correlação (r) foram determinados por regressão linear. Para avaliar a repetibilidade avaliou-se o desvio padrão relativo (RSD), com análises sucessivas das mesmas amostras em curtos intervalos de tempo e realizadas nas mesmas condições (mesmo equipamento e mesmo analista). A medição intermediária de precisão foi obtida por comparação estatística das amostras realizadas sob o mesmo procedimento de medição, no mesmo local e nas medidas replicadas nas mesmas amostras durante um período prolongado. As amostras foram fortificadas com a solução padrão em três níveis de concentração - baixa (10 mg/L), média (500 mg/L) e alta (1000 mg/L), considerando o intervalo linear do método, com três repetições cada. A tendência foi avaliada através da realização de testes de recuperação nas mesmas concentrações empregadas na precisão (alta, média e baixa) em triplicata. A recuperação obtida em cada concentração foi calculada usando a equação $R = [(C1-C2) / C3] \times 100$, que considera a concentração de analito na amostra fortificada (C1), a concentração de analito na amostra não fortificada (C2) e a concentração de analito adicionada à amostra fortificada (C3). Os valores de LoD e LoQ foram calculados a partir de equações que consideram os parâmetros da curva analítica $LoD = [(3 s) / S]$ e $LoQ = [(10 s) / S]$, utilizando o (s) desvio (s) padrão da resposta e (o) inclinação da curva analítica (S). Na robustez do método foi avaliado o desvio padrão relativo das áreas AB após a modificação do valor da vazão em uma condição que promoveu uma diferença no tempo de retenção (Tr) cerca de 0,1 min do Tr original (5,7 min), ou seja, fluxo de 0,98 mL/min e 1,02 mL/min de vazão.

Ensaio de solubilidade

O coeficiente de solubilidade do marcador AB no extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) e dispersões sólidas foram determinados utilizando diferentes meios, simulando as condições de pH do trato gastrointestinal. Triplicatas de amostras em condições saturantes foram dispersas, nos diferentes meios de dissolução, com diferentes pH (1,2; 4,5; 7,0 e 12)^[29], deixadas sob agitação por 2 horas a $25^\circ\text{C} \pm 2$. Após este período, foram centrifugadas, filtradas e quantificadas por CLAE.

Teste de dissolução *in vitro*

Os ensaios foram feitos em dissolutor Hanson SR8 PLUS, a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, utilizando o aparato II (pá) e velocidade de agitação de 100 rpm. O meio de dissolução foi 900 mL de tampão $\text{Na}_3\text{PO}_4\text{-HCl}$ 0,2 M (pH 6,8 $\pm 0,05$) em cada cuba. Os ensaios foram realizados em triplicata e o perfil de dissolução foi acompanhado por um período total de 75 minutos. Alíquotas de 1,0 mL foram coletadas e filtradas em filtro de seringa com membrana de celulose regenerada de 0,45 μm . Alíquotas de 250,0 μL foram transferidas para *vials*. As amostragens foram realizadas nos tempos de 0, 15, 30, 45, 60 e 75 minutos. O perfil de dissolução foi realizado para o extrato liofilizado e para a dispersão sólida que apresentou melhor resultado no delineamento experimental (DS3). As amostras foram analisadas por CLAE.

Estudo do comportamento térmico

O comportamento térmico do extrato, do marcador ácido betulínico, da dispersão sólida DS3 e seus carreadores foram avaliadas utilizando o equipamento TGA/DSC 3 Mettler Toledo. As análises de termogravimetria (TGA) foram realizadas no intervalo de 30 a 997°C , razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera inerte (N_2 seco) com vazão de 50 mL min^{-1} , cadinhos de óxido de alumínio de 150 μL e massa da amostra da ordem de 10 mg. As análises de DSC foram realizadas no intervalo de 30 a 997°C , razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera inerte (N_2 seco) com vazão de 80 mL min^{-1} , cadinhos de óxido de alumínio de 40 μL e massa da amostra da ordem de 10 mg.

Difratometria de raios X

A cristalinidade do marcador ácido betulínico puro, do extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) e da dispersão DS3 foram avaliadas empregando-se o D8 Advance Bruker utilizando-se tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 25 mA, $\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ e $\lambda = 1.54438$. A amostra foi colocada em suporte de vidro, próprio do equipamento e exposta à radiação $3^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$, com passo de varredura de $0,02^\circ$ por 0,2 segundos. Detector Lynxeye.

Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em Espectrofotômetro com Transformada de Fourier, modelo Nicolet 6700 Thermo Scientific, com resolução de 4 cm^{-1} , na região compreendida entre $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$.

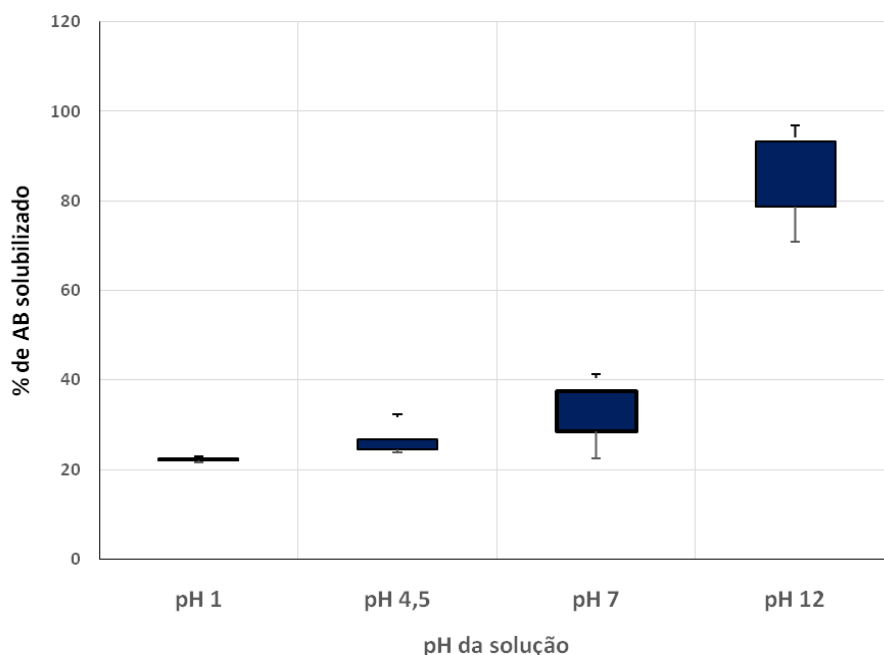
Resultados e Discussão

Solubilidade do marcador AB no extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae)

Pode-se observar a solubilidade de AB no extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) em diferentes pHs (**FIGURA 2**), onde apresentou uma melhor solubilidade em pH 12, sendo este um pH impróprio para um medicamento.

Como o marcador possui atividade antitumoral e a intenção seria utilizar o extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) como insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) para desenvolver um medicamento, tem-se a necessidade de utilizar técnicas de dispersão sólida para aumentar a solubilidade de AB em pH 7.

FIGURA 2: Solubilidade de AB presente no extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae).



Delineamento experimental

Os resultados do delineamento experimental apresentaram boa adequabilidade ao modelo, por apresentar o valor de (p-valor) falta de ajuste menor que ($<0,05$), valores de F significativos apresentando um p-valor ($<0,05$). O modelo quadrático obteve R^2 e R^2_{aj} de 0.94 e 0.91 respectivamente, sendo assim explicando uma alta variabilidade dos dados.

Na **TABELA 2** estão representados os experimentos propostos pelo DFC, totalizando os 45 experimentos realizados. Neste planejamento as variáveis independentes estudadas foram: Extrato (X_1), Gelucire (X_2) e Lactose (X_3).

TABELA 2: Delineamento Faces Centradas (DFC) utilizado para o preparo das dispersões sólidas de extratos de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae).

Amostra	X_1	X_2	X_3	Área (AU)	Solubilidade AB (%)
DS1A (50:500:100)	-1	-1	-1	7772075	47,0
DS1B (50:500:100)	-1	-1	-1	7669891	46,6
DS1C (50:500:100)	-1	-1	-1	7633293	45,8
DS2A (500:500:100)	1	-1	-1	4353634	29,0
DS2B (500:500:100)	1	-1	-1	5312385	35,5
DS2C (500:500:100)	1	-1	-1	3897466	25,8
DS3A (50:950:100)	-1	1	-1	11706492	80,6
DS3B (50:950:100)	-1	1	-1	10463834	72,0
DS3C (50:950:100)	-1	1	-1	11562935	80,5
DS4A (500:950:100)	1	1	-1	6630821	48,9
DS4B (500:950:100)	1	1	-1	6564158	47,4
DS4C (500:950:100)	1	1	-1	6075709	44,3
DS5A (50:500:300)	-1	-1	1	4388792	44,8
DS5B (50:500:300)	-1	-1	1	4284484	43,6
DS5C (50:500:300)	-1	-1	1	3630565	36,5

DS6A (500:500:300)	1	-1	1	1661303	10,9
DS6B (500:500:300)	1	-1	1	1407230	9,1
DS6C (500:500:300)	1	-1	1	1276814	8,2
DS7A (50:950:300)	-1	1	1	5552694	46,2
DS7B (50:950:300)	-1	1	1	5553887	46,0
DS7C (50:950:300)	-1	1	1	5109400	42,3
DS8A (500:950:300)	1	1	1	3807163	31,4
DS8B (500:950:300)	1	1	1	3991960	32,9
DS8C (500:950:300)	1	1	1	2364261	19,5
DS9A (50:725:200)	-1	0	0	6051681	40,9
DS9B (50:725:200)	-1	0	0	6908175	47,4
DS9C (50:725:200)	-1	0	0	5443009	37,3
DS10A (500:725:200)	1	0	0	1702360	11,1
DS10A (500:725:200)	1	0	0	1660592	10,7
DS10C (500:725:200)	1	0	0	1704739	11,1
DS11A (275:500:200)	0	-1	0	4904240	40,0
DS11B (275:500:200)	0	-1	0	5417894	44,0
DS11C (275:500:200)	0	-1	0	5427066	44,3
DS12A (275:950:200)	0	1	0	3399174	22,8
DS12B (275:950:200)	0	1	0	3372141	21,9
DS12C (275:950:200)	0	1	0	3263470	21,3
DS13A (275:725:100)	0	0	-1	1508238	19,4
DS13B (275:725:100)	0	0	-1	1635134	17,5
DS13C (275:725:100)	0	0	-1	1601306	17,0
DS14A (275:725:300)	0	0	1	4440657	28,0
DS14B (275:725:300)	0	0	1	4506526	28,2
DS14C (275:725:300)	0	0	1	5523346	34,7
DS15A (275:725:200)	0	0	0	4502198	40,3
DS15B (275:725:200)	0	0	0	4332800	38,6
DS15C (275:725:200)	0	0	0	4402002	39,1

X₁= Extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae); X₂= Gelucire®50/13; X₃= Lactose monohidratada *spray dried*.

A **TABELA 3** apresenta às interações de primeira e de segunda ordem ($p < 0,05$) as interações com efeito quadrático primário foram: Extrato (X₁) Gelucire (X₂) e Lactose (X₃) e para a segunda ordem as interações quadráticas que foram significativas ($p < 0,05$) foi extrato (X₁) / Lactose (X₃) e Gelucire (X₂) / Lactose (X₃).

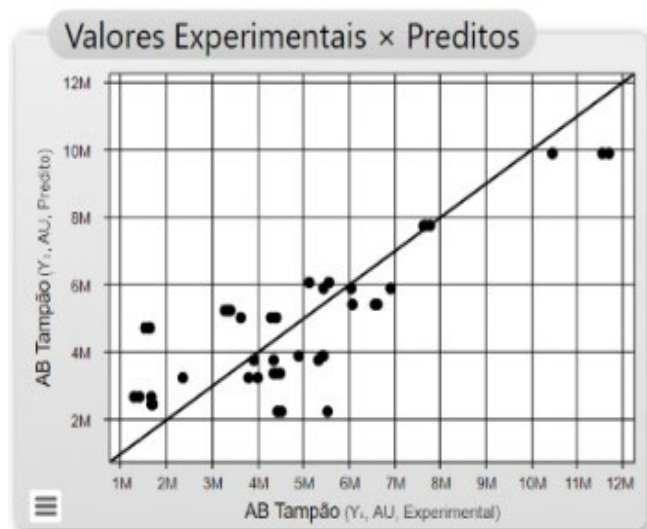
TABELA 3: Análise de variância (ANOVA) para o modelo de regressão polinomial quadrática.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Valor-F	P
X ₁	38,0772	2	4,07.10 ¹³	89,86599	0,000000
X ₂	118,6338	2	7,69.10 ¹²	16,94479	0,000015
X ₃	348,9200	2	1,16.10 ¹³	25,55636	0,000000
X ₁ X ₃	19,4220	4	1,35.10 ¹³	29,91133	0,000000
X ₂ X ₃	116,1160	2	1,79.10 ¹²	3,96554	0,030453
Falta de ajuste	61,6855	1	1,95.10 ¹²	4,31574	0,047049
Erro padrão	1,2555	28	4,53.10 ¹¹		
Soma dos quadrados - total	704,1099	43			

X₁= Extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae); X₂= Gelucire50/13; X₃= Lactose monohidratada *spray dried*. * $p < 0,005$.

A **FIGURA 3** apresenta uma similaridade entre os valores obtidos experimentais versus os valores preditos, mostram os 45 experimentos realizados e que apresentam boa correlação entre eles corroborando com os resultados apresentados na **TABELA 2**.

FIGURA 3: Correlação entre os valores experimentais (valores observados) e valores preditos (calculado usando o modelo estatístico). Para o marcador ácido betulínico.

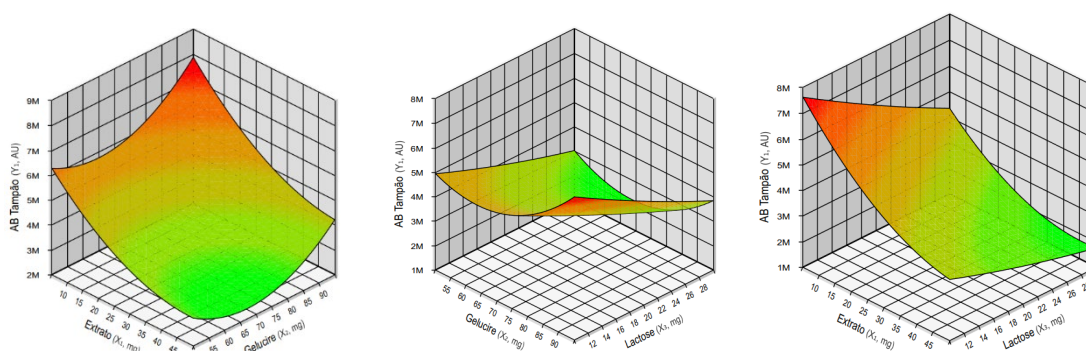


A equação Eq. 02 representa o modelo estatístico matemático para explicar as variáveis independentes que foram estudadas para melhorar a solubilidade do marcador ácido betulínico em pH 7,0.

$$y = 3366640,83 - 1710686,73X_1 + 679365,90X_2 - 1229609,97X_3 + 415136,08X_1X_3 - 276459,08X_2X_3 - 126871,33X_1X_2 \text{ (Eq.02)}$$

A superfície de resposta gerada pelo modelo relaciona a influência entre o extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) e os carreadores Gelucire®50/13 e lactose monohidratada representado pelas (FIGURAS 4A, 4B E 4C) na qual a FIGURA 4B representa uma correlação entre Gelucire®50/13 e lactose monohidratada demonstrando a adequabilidade do modelo, porém para que ocorra uma otimização com o ponto ideal serão necessários novos desenhos experimentais.

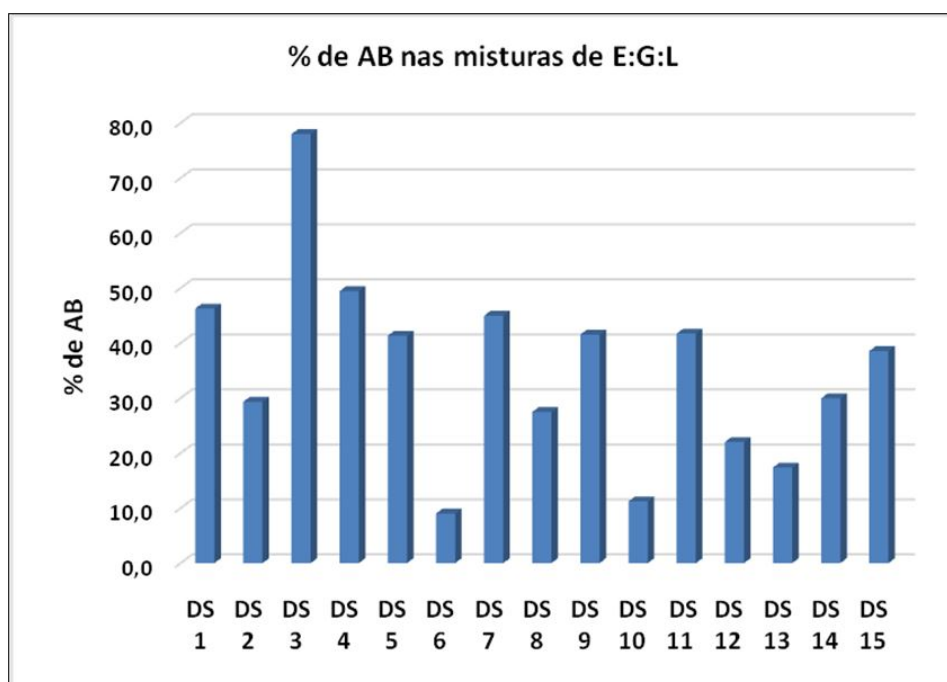
FIGURA 4: Gráfico de superfície de resposta utilizado para avaliar solubilidade do ácido betulínico presente nos extratos de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) das dispersões sólidas.



A. Gráfico de superfície de resposta da relação entre Gelucire®50/13 e extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) no aumento da solubilidade do ácido betulínico; **B.** Gráfico de superfície de resposta da relação entre Gelucire®50/13 e lactose monohidratada *spray dried* no aumento da solubilidade do ácido betulínico; **C.** Gráfico de superfície de resposta da relação entre lactose monohidratada *spray dried* e extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) no aumento da solubilidade do ácido betulínico.

Para uma melhor visualização das dispersões sólidas obtidas a partir do delineamento experimental, e definição da melhor proporção de extratos e carreadores, foi elaborado um gráfico de barras (**FIGURA 5**) utilizando-se as médias das três repetições do delineamento experimental, obtendo-se assim 15 resultados de solubilidade do marcador ácido betulínico. A dispersão que melhor solubilizou o ácido betulínico foi DS3 com 50 mg de Extrato + 950 mg Gelucire®50/13 + 100 mg lactose monohidratada, apresentando uma solubilidade de 80% de ácido betulínico no pH 7.

FIGURA 5: Resposta relativa de solubilidade em solução tampão pH 7 do marcador ácido betulínico presente no extrato de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) nas dispersões sólidas.



DS1-50 mg de Extrato + 500 mg Gelucire®50/13 +100 mg lactose monohidratada; DS2-500 mg de Extrato + 500 mg Gelucire®50/13 +100 mg lactose monohidratada; DS3-50 mg de Extrato + 950 mg Gelucire®50/13 +100 mg lactose monohidratada; DS4-500 mg de Extrato + 950 mg Gelucire®50/13 +100 mg lactose monohidratada; DS5-50 mg de Extrato + 500 mg Gelucire®50/13 +300 mg lactose monohidratada; DS6-500 mg de Extrato + 500 mg Gelucire® 50/13 +300 mg lactose monohidratada; DS7-50 mg de Extrato + 950 mg Gelucire®50/13 +300 mg lactose monohidratada; DS8-50 mg de Extrato + 950 mg Gelucire®50/13 +300 mg lactose monohidratada; DS9-50 mg de Extrato + 725 mg Gelucire®50/13 + 200 mg lactose monohidratada; DS10-500 mg de Extrato + 725 mg Gelucire®50/13 + 200 mg lactose monohidratada; DS11-275 mg de Extrato + 50 mg Gelucire®50/13 + 200 mg lactose monohidratada; DS12-275 mg de Extrato + 95 mg Gelucire®50/13 + 200 mg lactose monohidratada; DS13-275 mg de Extrato + 725 mg Gelucire®50/13 + 100 mg lactose monohidratada; DS14-275 mg de Extrato + 725 mg Gelucire®50/13 + 300 mg lactose monohidratada; DS15-275 mg de Extrato + 725 mg Gelucire®50/13 + 200 mg lactose monohidratada.

A dispersão sólida foi preparada pelo processo de fusão do Gelucire®50/13 e incorporação do extrato e lactose, na qual o polímero demonstrou sua capacidade de aumentar a solubilidade do AB quando utilizado em grandes quantidades juntamente com um suporte hidrofílico. Foi avaliado cada parâmetro que envolveu o preparo da dispersão sólida até otimizar todo o processo. O estudo de Maquiafável *et al.*^[30] demonstrou

no planejamento de secagem de própolis que quase todos os parâmetros influenciaram no processo de secagem do produto.

Outras técnicas de preparo de dispersões sólidas também devem ser testadas com os mesmos carreadores para avaliar se o processo pode melhorar e aumentar a solubilidade já observada do AB nas dispersões sólidas. Pereira *et al.*^[31] utilizaram a metodologia de fusão e sonicação para o preparo das dispersões sólidas, e observou uma relação proporcional entre o tempo de sonicação com a solubilidade do fármaco.

Validação da metodologia CLAE

Uma série de experimentos com relação à linearidade, limites de detecção (LODs), limites de quantificação (LOQs) e reprodutibilidade do método foi realizada para validar o método proposto nas condições de trabalho otimizadas.

Esses resultados (**TABELA 4**) demonstram que o método proposto possui boa reprodutibilidade e alta sensibilidade para determinar o ácido betulínico em extratos de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae).

TABELA 4: Resumo dos parâmetros da curva de calibração do ácido betulínico (AB).

Parâmetros de Mérito	Resultados
Linearidade	
Faixa de Trabalho	10-1000 mg / L
R ² (solvente)	0,9989
R ² (matriz)	0,9993
Limite de detecção	2,4 mg / L
Limite de quantificação	7,2 mg / L
Precisão	
Repetibilidade	<3,5%
Intermediária	$t_{\text{calculado}} < t_{\text{tabelado}}$
Tendência	
Recuperação (nos 3 níveis de concentração)	95%-108%
Robustez	
Varição da vazão (0,98 – 1,02 mL/min)	< 5%

FIGURA 6: Curva de calibração do ácido betulínico (AB) na faixa de 10–1000 μ mL⁻¹.

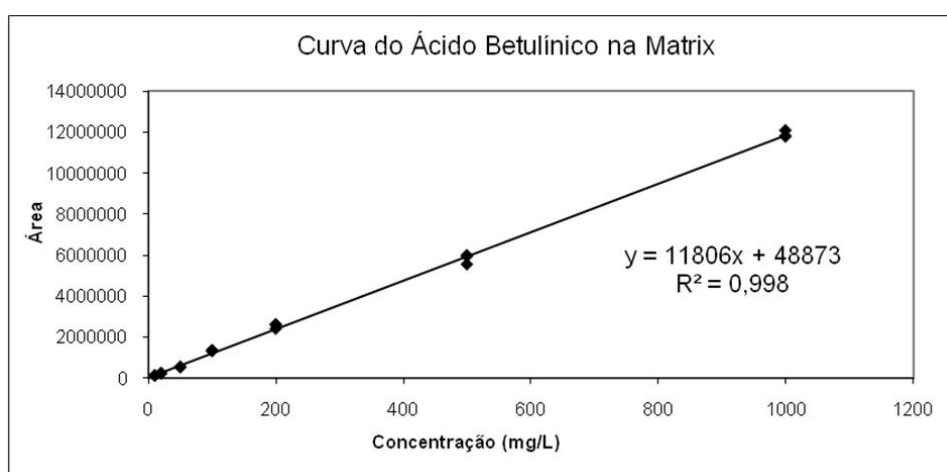
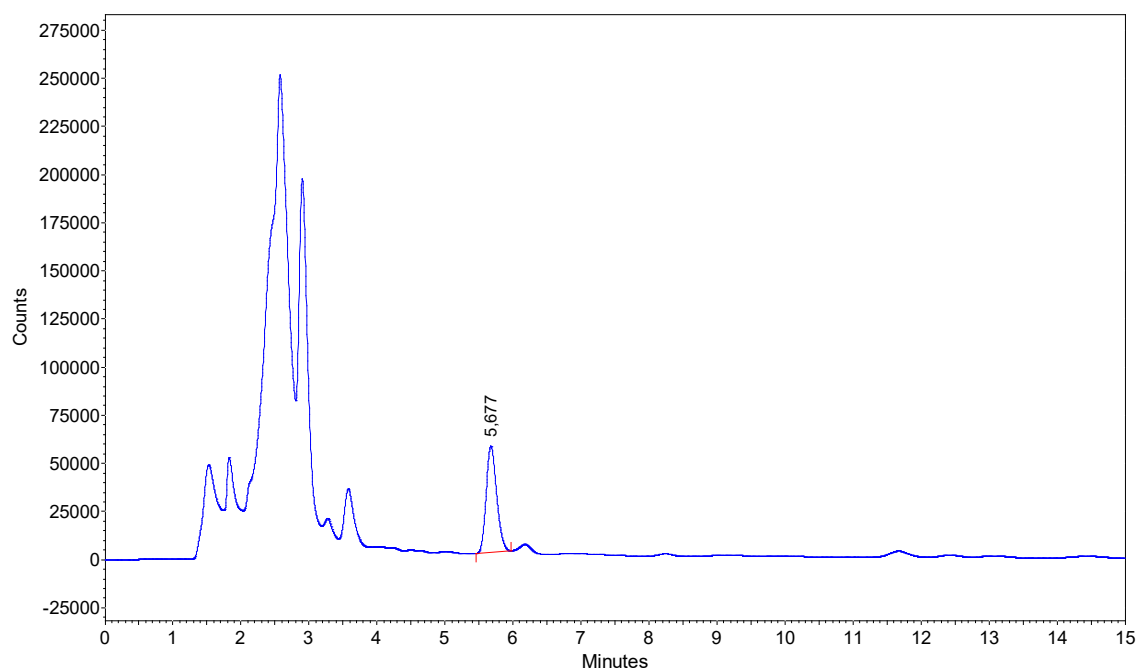


FIGURA 7: O cromatograma por CLAE do extrato etanólico de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) enriquecido com 20 mg/L de ácido betulínico (5,677 min). As condições cromatográficas foram acetonitrila: água pH 3,0 (90:10), 210 nm, 1 mL/min de vazão.



Perfil de dissolução

De acordo com os gráficos demonstrados nas Figuras 8 e 9, o perfil de dissolução da dispersão sólida DS3 (50 mg de Extrato + 950 mg Gelucire®50/13 +100 mg lactose monohidratada) apresentou um valor de área sobre a curva com cerca de 11 vezes maior do que aquele observado na dissolução do extrato liofilizado. Desta forma, é possível inferir que a presença dos carreadores lactose e gelucire proporciona uma solubilização do ácido betulínico mais eficiente, nestas condições.

FIGURA 8: Perfil de dissolução do extrato liofilizado do marcador ácido betulínico (AB) presente nas folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae).

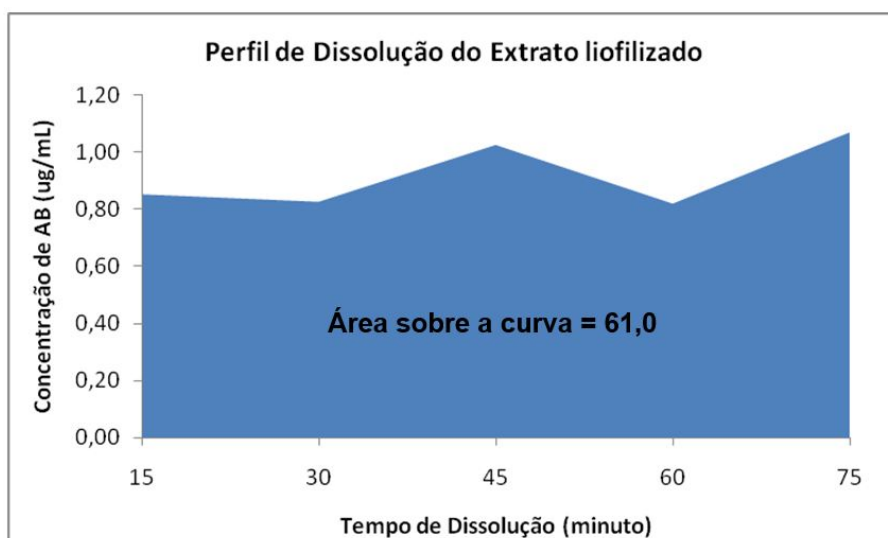
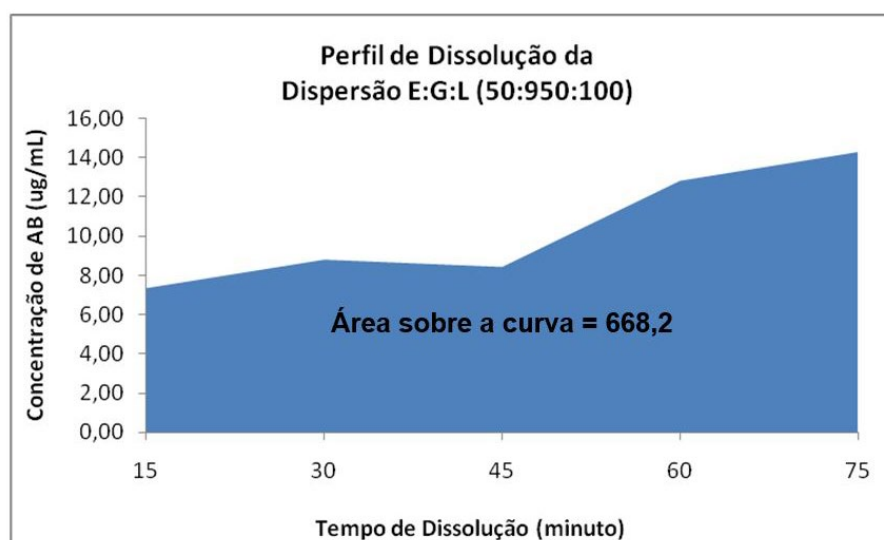


FIGURA 9: Perfil de dissolução da dispersão sólida (DS3) do marcador ácido betulínico (AB) presente no extrato liofilizado das folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae).

Área sobre a curva = 668,2

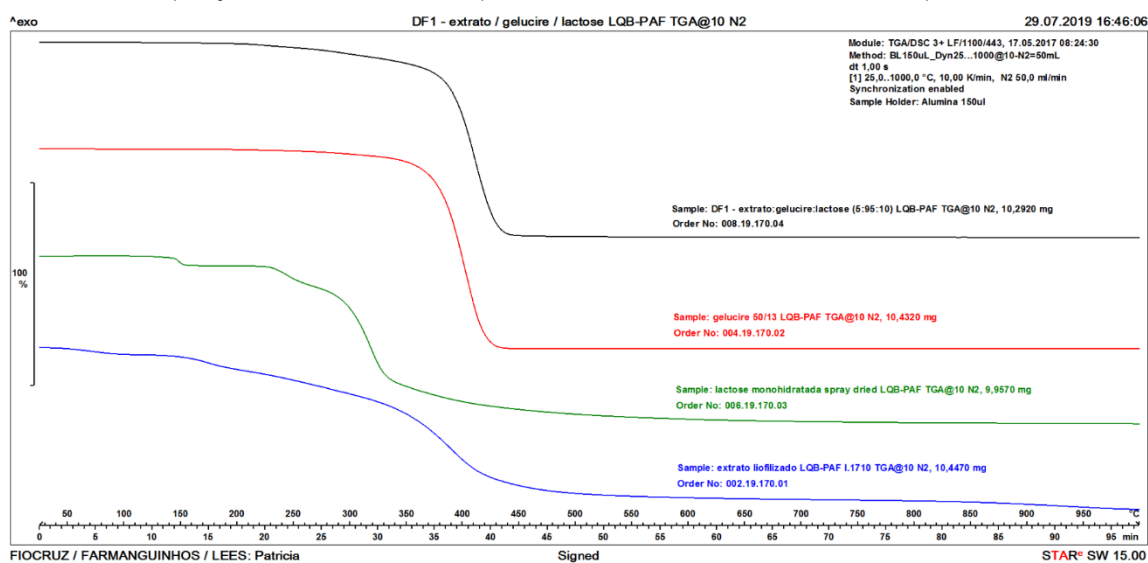


Caracterização das dispersões sólidas

Análise Térmica

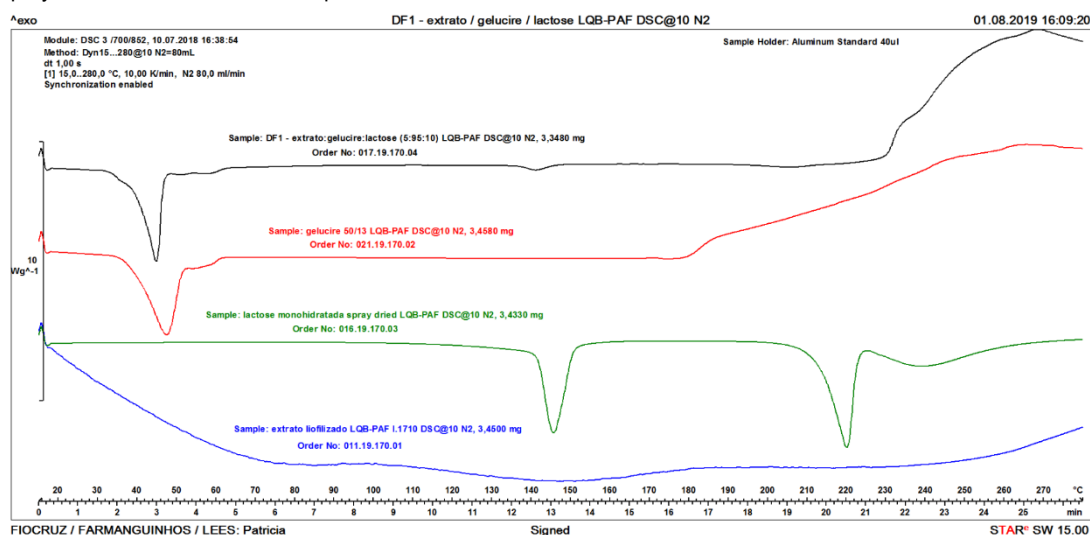
A curva de TGA da dispersão sólida DS3 pode ser observado na **FIGURA 10**. A dispersão DS3 apresentou um comportamento semelhante ao do carreador Gelucire®50/13 que é o maior constituinte da dispersão. Além disso, a dispersão foi termicamente estável até aproximadamente 170°C. Isso mostra que o processo utilizado para obter as dispersões sólidas utilizadas neste estudo foi adequado para esses materiais, pois as amostras foram fundidas a aproximadamente 50°C.

FIGURA 10: Comparação da curva de TGA da dispersão sólida DS3 com as curvas de seus componentes



A curva de DSC da dispersão sólida DS3 - 50:950:100 (Extrato: Gelucire®50/13: lactose monohidratada) apresentou um evento endotérmico de maior intensidade na faixa entre 30 e 50°C e um Segundo evento, de baixa intensidade por volta de 140°C. A degradação da amostra ocorre em torno de 230°C. Comparando os resultados de DSC (**FIGURA 11**) da amostra com os carreadores, é possível relacionar o primeiro evento com a fusão do Gelucire®50/13, e o Segundo evento, com o sinal de hidratação da lactose.

FIGURA 11: Termograma DSC do extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae), lactose monohidratada spray drier, Gelucire®50/13 e a dispersão sólida DS3.



Spectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

Análises FT-IR foram realizadas para verificar se a dispersão sólida promoveu alguma interação entre o extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) e os carreadores utilizados neste estudo.

Analisando separadamente cada componente da dispersão sólida foi possível observar que no extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) as bandas principais do marcador AB em aproximadamente 1685 (C=O) e 1448 (C-O-H) cm^{-1} . No carreador Gelucire®50/13 foi possível observar as bandas referentes a hidroxila e carbonila em aproximadamente 1729 e 3400 cm^{-1} . Segundo Eloy *et al.* [32], estes grupos são característicos da estrutura química deste carreador, com bandas em aproximadamente 1650 cm^{-1} e 3400 cm^{-1} . Segundo Raut *et al.* [33], a forma monohidratada da lactose exibe picos de estiramento O-H nítidos e distintos em 3521,5 cm^{-1} . Na amostra analisada foi possível observar um pico em 3521,90 cm^{-1} . Além disso, também foi possível observar bandas principais nas regiões de 3300 a 3200 cm^{-1} e de 1201 a 967 cm^{-1} .

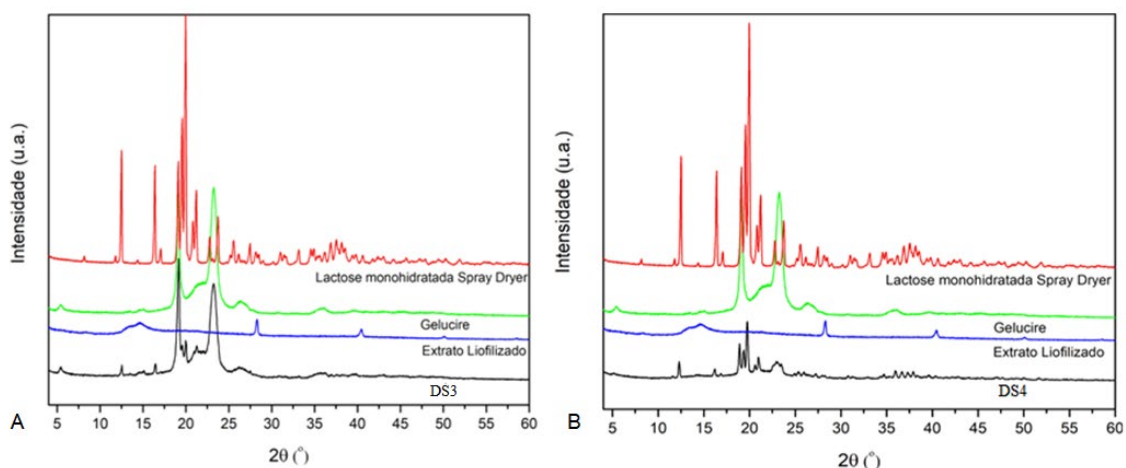
Na análise da dispersão sólida DS3, não foi possível observar as bandas características do marcador AB na região 1685 e 1448 cm^{-1} , provavelmente, isso ocorreu devido a pouca quantidade de extrato em relação ao carreador Gelucire®50/13 que apresentou uma banda característica em 1729 cm^{-1} . Ao avaliar a dispersão sólida DS4 que contém uma maior quantidade de extrato observou-se o surgimento de uma banda em 1612 cm^{-1} , sugerindo um deslocamento da banda característica do marcador AB que nessa dispersão DS4 está em maior quantidade do que em DS3.

Difratometria de Raios X

Na **FIGURA 12**, pode-se observar a medida de DRX da dispersão sólida DS3, sendo a dispersão sólida que tem menor quantidade de extrato e que apresentou melhor solubilidade do AB, e DS4 uma dispersão com 10 vezes mais quantidade de extrato liofilizado, sendo a solubilidade de AB menor.

Na **FIGURA 12A**, pode-se comparar a difração da dispersão sólida com a difração dos seus componentes, podendo observar a posição dos picos da lactose e do Gelucire®50/13 presentes no difratograma da dispersão. Entretanto, não se pode afirmar que os picos referentes ao extrato (28,3° e 40,46°) estão presentes no difratograma da dispersão. A baixa concentração do extrato na dispersão e/ou sua baixa cristalinidade, pode ser a razão para não identificar a sua presença, pode-se sugerir que o extrato manteve a sua forma cristalina durante o processo de preparo da dispersão sólida. Já na **FIGURA 12B** pode-se observar o aumento da intensidade dos picos e observa-se novos picos, provavelmente, devido ao aumento 10 vezes da concentração do extrato na dispersão sólida.

FIGURA 12: Difração de raios X das dispersões sólidas DS3 e DS4 e seus componentes (lactose monohidratada *spray drier*, Gelucire®50/13, extrato liofilizado de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae)).



Difração de raios X da dispersão DS3 - 50:950:100 (Extrato: Gelucire®50/13:lactose monohidratada). B. Difração de raios X da dispersão DS4 - 500:950:100 (Extrato:Gelucire®50/13:lactose monohidratada).

Conclusão

Este estudo foi o primeiro relato de desenvolvimento de dispersões sólidas a partir de extratos liofilizados de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae), que contém o marcador ativo ácido betulínico (lipofílico e antitumoral), utilizando os carreadores o Gelucire®50/13 como polímero e a lactose monohidratada como suporte hidrofílico. A dispersão sólida desenvolvida neste estudo apresentou um aumento da solubilidade do marcador ácido betulínico em onze vezes em relação do que foi observado na solubilidade do extrato liofilizado. A dispersão sólida foi caracterizada por técnicas de FTIR, DSC, TGA e DRX e os resultados corroboraram para avaliar que o extrato não foi degradado durante o preparo das dispersões sólidas. Portanto, a dispersão sólida, apresentou um acentuado aprimoramento da solubilidade do marcador AB e sua capacidade de ser dissolvido de maneira completa e rápida, ao contrário do extrato liofilizado.

Agradecimentos

Ao Laboratório de Química da Biodiversidade, Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos (PAF) de Farmanguinhos, ao Laboratório de Estudos do Estado Sólido de Farmanguinhos e ao Laboratório de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação de Bioprodutos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás.

Referências

1. Lorenzi H. **Árvores Brasileiras: Manual de Identificação e Cultivo de Plantas Arbóreas do Brasil**. 2ª ed., Nova Odessa, São Paulo, 382p, 2000. ISBN-10: 858671450X.
2. Stevens PF. (2001 onwards). **Angiosperm Phylogeny Website**. Version 12, July 2012. [and more or less continuously updated since]. [\[Link\]](#).
3. Junges MJ. Triterpenos de *Eugenia florida* DC de potencial Anti-HIV. **Cad Farm**. Fundação Universidade de Rio Grande. 1997; 13(2): 103-104.
4. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. **Farmacognosia: da Planta ao Medicamento**, 6ª ed., Ed. Universidade/UFRSC/ED. UFSC, Porto Alegre, 475p, 2007. ISBN: 9788570259271.
5. Mukherjee PK, Saha K, Das J, Pal M, Saha BP. Studies on the Anti-inflammatory activity of rhizomes of *Nelumbo nucifera*. **PI Med**. 1997; 63: 367-369. [\[CrossRef\]](#).
6. Sami A, Taru M, Salme K, Jari YK. Pharmacological properties of the ubiquitous natural product betulin. **Eur J of Pharmac Sci**. 2006; 29(1): 1-13. ISSN 0928-0987. [\[CrossRef\]](#).
7. Baltina LA, Flakhter OB, Nigmatullina LR, Boreko EI, Pavlova NI, Nikoleave SN *et al*. Lupane triterpenes and derivatives with antiviral activity. **Bioorg Med Chem Lett**. 2003; 13(20): 3549-3552. ISSN 0960-894X. [\[CrossRef\]](#).
8. Hess SC, Brum RL, Honda NK, Cruz AB, Moretto E, Cruz RB *et al*. Antibacterial activity and phytochemical analysis of *Vochysia divergens* (Vochysiaceae). **J Ethnophar**. 1995; 47(2): 97-100. ISSN 0378-8741. [\[CrossRef\]](#).
9. Pavlova NI, Savoniva OV, Nikolaeva SN, Boreko EI, Flekhter OB. Antiviral activity of betulin, betulonic acid and betulonic acid against some enveloped and non-enveloped viruses. **Fitoterapia**. 2003; 74(5): 489-492. ISSN 0367-326X. [\[CrossRef\]](#).
10. Cichewicz RH, Kouzi SA. Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulonic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection. **Med Res Rev**. 2004; 24(1): 90-114. [\[CrossRef\]](#)[\[PubMed\]](#).
11. Pisha E, Chai H, Lee I, Chagwedera TE, Faensworth NR, Cordell GA *et al*. Discovery of betulonic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. **Nat Med**. 1995; 1: 1046-1051. [\[CrossRef\]](#).
12. Schmidt M, Kunesch N, Poisson J, Gantier JC, Gayral P, Dedet JP. Isolation of Leishmanicidal triterpenes and lignans from Amazonian Liana *Dollicarpus dentatus* (Dilleneaceae). **Phytother Res**. 1997; 10: 1-4. [\[CrossRef\]](#).
13. Fulda S, Jeremias I, Siener HH, Pietsch T, Debatin KM. Betulinic acid: A new cytotoxic agent against malignant brain-tumor cells. **Int J Cancer**. 1999; 82: 435-441. [\[CrossRef\]](#).

14. Ovesna Z, Vachálková A, Horváthová K, Tóthová D. Pentacyclic triterpenoic acids: new chemoprotective compounds. Minireview. **Neoplasma**. 2004; 51(5): 327-333. [[PubMed](#)].
15. Sami A, Taru M, Salme K, Jari YK. Pharmacological properties of the ubiquitous natural product betulin. **Eur J Pharm Sci**. 2006; 29(1): 1-13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
16. Fulda S. Betulinic acid for cancer treatment and prevention. **Inter J Molec Sci**. 2008; 9(6): 1096-1107. [[CrossRef](#)].
17. Fulda S, Debatin K. Sensitization for anticancer drug-induced apoptosis by betulinic acid. **Neoplasia**. 2005; 7(2): 162-170. ISSN 1476-5586. [[CrossRef](#)].
18. Zuco V, Supino R, Righetti SC, Cleris L, Marchesi E, Gambacorti-Passerini C *et al*. Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumor cell lines, but not normal cells. **Cancer Lett**. 2002; 175(1): 17-25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
19. Csuk R. Betulinic acid and its derivatives: a patent review (2008-2013). **Expert Op Therap Paten**. 2014; 24(8): 913-23. [[CrossRef](#)].
20. Almeida H. **Métodos para o incremento da solubilidade de substâncias ativas pouco solúveis (BCS – Classe II)**. 126 f. Lisboa. 2009. Dissertação de Mestrado [em Farmacotecnia Avançada]. Universidade de Lisboa. Lisboa. 2009. [[Link](#)].
21. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **Euro J Pharm Bio**. 2000; 50(1): 47-60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
22. Babu VR, Areefulla SH, Mallikarjun V. Solubility and dissolution enhancement: An overview. **J Pharm Res**. 2010; 3(1): 141-145. ISSN 0974-6943. [[Link](#)].
23. Daman F, Blaton N, Naesens L, Balzarini J, Kinget R, Augustuns P *et al*. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 an Gelucire 44/14. **Euro J Pharm Sci**. 2000; 10(4): 311-322. [[CrossRef](#)].
24. Sethia S, Squillante E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit Rev Therap drug Carrier Syst**. 2003; 20(2-3): 215-247. [[CrossRef](#)].
25. Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs. **Drug Discov Today**. 2007; 12(23-24): 1068-1075. [[CrossRef](#)].
26. Nóbrega AB. **Obtenção de um insumo farmacêutico ativo vegetal a partir de folhas de Eugenia florida DC para o desenvolvimento de um antitumoral**. Niterói, 2017. 300 f. Tese de Doutorado [em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde] – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal Fluminense, UFF, Niterói 2017. [[Link](#)].
27. Kumar D, Mallick S, Vedasiromon JR. Anti-leukemic activity of *Dillenia indica* L. fruit extract and quantification of betulinic acid by HPLC. **Phytomedicine**. 2010; 17(6): 431-435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. INMETRO DOQ-CGCRE-008 Revisão 5: Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. **Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaios Químicos**, 2016.
29. USP33/NF27. General Chapter. Chemical tests / Dissolution. In: (Ed.) **U.S. Pharmacopeia & National Formulary**. United States Pharmacopea, 2010. [[Link](#)].
30. Marquifável FS, Nascimento AP, Barud HS, Oliveira FM, Freitas LAP, Bastos JK *et al*. Development and characterization of a novel standardized propolis dry extract obtained by factorial design with high artepillin C content. **J Pharm Tech Drug Res**. 2015; 4(1): 1-13. [[CrossRef](#)].

31. Pereira SV, Colombo FB, de Freitas LAP. Ultrasound influence on the solubility of solid dispersions prepared for a poorly soluble drug. **Ultrason Sonochem.** 2015; 29: 461-469. [[CrossRef](#)].
32. Eloy JO, Saraiva J, de Albuquerque S, Marchetti JM. Solid Dispersion of Ursolic Acid in Gelucire 50/13: a Strategy to Enhance Drug Release and Trypanocidal Activity. **AAPS Pharm Sci Tech.** 2012; 13(4): 1436-1445. [[CrossRef](#)].
33. Raut DM *et al.* Dehydration of lactose monohydrate: analytical and physical characterization. **Scholars Res Lib.** 2011; 3(5): 202-212. ISSN 0975-5071. [[Link](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 06/08/2020 | Aceite: 21/07/2021 | Publicação: 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Nóbrega AB, Bizarri CHB, Paz AS, Seiceira RC *et al.* Dispersões sólidas de extratos de folhas de *Eugenia florida* DC. (Myrtaceae) para otimização da solubilidade do marcador ácido betulínico. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 456-473. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1070>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Relação do conhecimento empírico com os bioativos presentes em *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae)

Relationship of empirical knowledge with bioactives present in *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae)

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1098>

Queiroz, Radames Assis¹; Carvalho, Aluísio Vasconcelos de²; Gellen, Luís Fernando Albarello¹.

¹Centro Universitário Luterano de Palmas - CEULP/ULBRA, Laboratório de Farmacognosia, Av. Joaquim Teotônio Segurado, 1501 - Plano Diretor Expansão Sul, CEP 77019-900, Palmas, TO, Brasil.

²Instituto Educacional Santa Catarina/Faculdade Guaraí. Avenida JK nº 2541, Setor Universitário, CEP 77700-000, Guaraí, TO, Brasil.

*Correspondência: aluísio.carvalho@iescfaq.edu.br.

Resumo

O estudo e caracterização dos grupos químicos presentes nos mais diversos vegetais é de grande valia para a comunidade científica, sendo que, através destas pesquisas comprova-se a eficácia dos tratamentos utilizados na medicina popular que, por sua vez, utiliza chás, garrafadas, xaropes e tinturas para tratar as mais diversas enfermidades que acometem o ser humano. O objetivo desse estudo foi realizar a caracterização fitoquímica do Pau de Brinco (*Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae)) e compará-la com os conhecimentos empíricos para os quais são aplicados os tratamentos. Foram realizados testes fitoquímicos para os bioativos saponinas e leucoantocianinas que, por vez, têm a capacidade de comprovar a eficácia dos tratamentos que utilizam a espécie como medicamento. Foram realizadas as investigações fitoquímica e atividade antioxidante através da pesquisa qualitativa dos bioativos presentes nas suas entrecasas e da técnica de 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), as informações quanto ao conhecimento empírico foram obtidas no livro de Garrafadas pertencente a uma das moradoras do município de Goiatins - TO que possui informações como preparo e indicações de tratamento a partir da planta pau de brinco (*Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae)). Através dos estudos fitoquímicos pode-se comprovar que a planta é capaz de exercer funções que são descritas no conhecimento popular.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Medicina popular. Cerrado. Fitoquímica.

Abstract

The study and characterization of the chemical groups present in the most diverse vegetables is of great value to the scientific community, and through these researches it proves the effectiveness of the treatments used in folk medicine that in turn uses teas, bottles, syrups and tinctures to treat the most diverse diseases

that affect the human being. This study was to perform the phytochemical characterization of the Brinco Stick (*Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae)) and to compare with the empirical knowledge for which the treatments are applied. Phytochemical tests were performed for the bioactive saponins and leukoanthocyanins, which at one time can prove the efficacy of treatments that use the species as a medicine. Phytochemical investigations and antioxidant activity were carried out through the qualitative research of the bioactives present in their shells and the technique of 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), information on empirical knowledge was obtained in the book of Garrafadas belonging to one of the residents of the municipality of Goiatins - TO who has information such as preparation and indications of treatment from the plant Pau de Brinco (*Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae)). Through phytochemical studies it can be proven that the plant is able to perform functions that are described in popular knowledge.

Keywords: Medicinal plants. Folk medicine. Thick. Phytochemical.

Introdução

Desde o início das primeiras civilizações, plantas são utilizadas para alimentação, cura ou prevenção de doenças, sendo essa uma das práticas mais antigas realizada pela humanidade. O uso de espécies vegetais é tão antigo que são encontradas em referências bíblicas do antigo ao novo testamento podendo ser citado como exemplos o aloés, o benjoim e a mirra^[1].

A utilização de vegetais para o tratamento, cura e prevenção de moléstias é remota ao início da civilização. A partir do momento em que o homem descobre a sua capacidade de modificar o ambiente em que está inserido, esta passa a fazer a utilização de plantas para fins medicinais^[2].

A utilização de plantas com finalidade terapêutica tem aumentado nos últimos tempos, voltando o olhar da comunidade científica para a realização de pesquisas nesta área. A utilização de plantas, com exceção das tóxicas, são de grande interesse para a cura das enfermidades que acometem o corpo^[3].

Nas últimas décadas, é notório o avanço científico no estudo de vegetais, pois estes em seus processos vitais, realizam processos de biossíntese que são responsáveis pela formação, acúmulo e degradação de diversas biomoléculas no interior das células vegetais^[4].

O *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae) é uma planta nativa do cerrado brasileiro, conhecida como Pau de Brinco, localizada na região do Brasil central, e seus exemplares podem ser encontrados desde o Estado do Maranhão até o Estado do Paraná. Suas árvores possuem estatura média que variam entre 4 e 7 metros de altura e são comumente utilizadas para fins ornamentais ou produção de cortiça. Na literatura ainda não possui estudos fitoquímicos mais detalhados sobre esta planta, mas são conhecidos dois grupos químicos presentes nelas, as saponinas e os taninos^[5].

Nesse sentido, esta pesquisa teve como objetivo realizar a identificação dos bioativos presentes na casca intermediária da *C. suberosus* Planch. (Connaraceae), uma vez que esta parte da planta é a responsável pelo transporte de substâncias nutritivas a toda a planta, e correlacionar com os tratamentos empíricos que utilizam a planta como principal ingrediente na produção dos medicamentos da farmacologia popular.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Esta foi uma pesquisa de caráter bibliográfico e experimental com fundamento teórico, realizada no período de fevereiro a maio de 2019, e prático realizado no período de agosto a outubro de 2019. As análises laboratoriais foram realizadas no laboratório de Farmacognosia do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA). O levantamento de dados quanto ao uso de *C. suberosus* Planch. foi realizado na cidade de Goiatins – TO.

Coleta e preparação das amostras

A coleta da planta *C. suberosus* Planch. foi realizada na zona rural do município de Goiatins – TO. As cascas foram coletadas e armazenadas em pacotes de papel e encaminhadas para o Laboratório de Farmacognosia do CEULP/ULBRA onde foram realizadas as análises fitoquímicas.

As cascas passaram por um processo de limpeza, buscando eliminar qualquer tipo de interferentes que estivessem impregnadas as cascas, essa limpeza foi realizada com água destilada. Logo após a limpeza as cascas foram desidratadas a 40°C em estufa até a obtenção da amostra seca, com as amostras já secas foi realizado o processo de trituração em moinhos de facas de acordo com Araújo *et al.*^[6] citado em Miranda^[7].

Análise fitoquímica qualitativa

A análise fitoquímica do *C. suberosus* Planch. foi realizada de acordo com a metodologia de Barbosa^[8] citado em Alves^[9]. A análise fitoquímica do extrato seco buscou identificar a presença de dois componentes químicos: saponinas e leucoantocianinas.

Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH

A atividade antioxidante dos extratos foi mensurada de acordo com o método da redução do radical livre 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH)^[10]. Em uma placa estéril de 96 poços, foram adicionadas as diferentes concentrações, sendo elas: alíquotas de 150 µL, 200 µL, 300 µL, 400 µL e 500 µL. Essas alíquotas possuíam concentrações de 3000 µg, 4000 µg, 6000 µg, 8000 µg e 10.000 µg. Em cada poço foi adicionado 50µL da solução de DPPH. Imediatamente as absorbâncias foram lidas no espectrofotômetro UV-sensível em comprimento de onda de 517 nm. Após a primeira leitura, a placa foi retirada e deixada em repouso por 40 minutos, coberta com parafilme, ao abrigo de luz. Posteriormente, realizou-se uma nova leitura. A capacidade de sequestrar o radical livre foi expressa pelo percentual de atividade antioxidante (AA%), através da Fórmula 1.

Fórmula 1

$$\% \text{ AA} = \frac{(\text{Abs Controle DPPH} - \text{Abs amostra}) \times 100}{\text{Abs Controle DPPH}}$$

Fonte: Pires *et al.*^[10].

Dados empíricos

Os dados empíricos foram coletados a partir do livro de receitas* intitulado “Garrafadas” pertencente a uma das moradoras do município de Goiatins-TO que tem em sua família a tradição do preparo de tinturas a partir de plantas típicas do Cerrado. No livro está disponível o nome popular da espécie em estudo, a sua forma de preparo e a aplicabilidade do remédio, sendo que este é indicado para o tratamento de hemorragias, doenças uterinas redução do colesterol, fortalecimento de vasos sanguíneos, anti-inflamatório e antitumoral.

Resultados e Discussão

Levantamento de dados

O conhecimento popular, bem como a finalidade terapêutica da espécie em estudo, foi levantado através do livro de garrafadas pertencente a uma das moradoras do município de Goiatins – TO. No livro são encontradas as informações como o material necessário, a forma de preparo e os possíveis tratamentos que podem ser realizados a partir do *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae). A planta tem a sua indicação popular local para o tratamento de hemorragias, doenças uterinas, redução do colesterol, fortalecimento de vasos sanguíneos, anti-inflamatório e antitumoral. Esses tratamentos têm a sua justificativa nos bioativos presentes na espécie e a capacidade de capturar radicais livres que, por vez, tem a sua descrição e aplicabilidade na literatura.

Os resultados obtidos através dos testes fitoquímicos, realizados em laboratório, demonstraram a presença de saponinas e leucoantocianinas nas amostras analisadas (**TABELA 1**).

Tabela 1: Bioativos encontrados em *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae).

Bioativo	Resultado
Leucoantocianinas	Positivo
Saponinas	Positivo

Fonte: Autoria própria (2019).

As ações hipocolesterolemiantes e antitumorais, descritas no livro de receitas, têm as suas fundamentações nesse bioativo que, com sua propriedade química, consegue desencadear ações sobre as moléculas de colesterol e células tumorais.

A capacidade das saponinas de realizar ligações com esteróis é constantemente investigada na medicina humana. Esta tem em suas descrições a propriedade de ser hipocolesterolemiantes. O seu mecanismo de ação pode ser explicado pela capacidade de aumentar a excreção de colesterol através da formação de complexos saponinas-colesterol^[11].

Uma segunda explicação para este mecanismo seria a capacidade do bioativo causar irritações na mucosa intestinal. As saponinas, quando complexadas ao colesterol 17 das membranas das células que compõem o tecido intestinal, ocorreria uma espécie de esfoliação com a perda da função o que consequentemente resultaria em uma deficiência de absorção de lipídeos^[11,12].

Em ensaios realizados *in vitro* observou-se a reação da junção de erva-mate, ácidos biliares e colesterol. Chegaram à conclusão que há diminuição desses ácidos e um considerável aumento em sua eliminação, assim uma possível quantidade do colesterol presente no sangue seria desviada para suprir as necessidades da vesícula biliar^[11].

Além da ação hipocolesteremiante, as saponinas possuem também a capacidade de exercer uma função antitumoral. Esse bioativo possui vários mecanismos que rompem a homeostase da célula tumoral danificando o seu processo de replicação ou, por vez causando a sua morte por apoptose. Dentre os diversos mecanismos que as saponinas podem exercer, pode ser citada a sua capacidade de causar danos as mitocôndrias celulares, de forma mais específica atacando diretamente a crista e a membrana mitocondrial^[12].

As saponinas podem exercer um mecanismo de dano à membrana celular, o que justificaria a destruição de células tumorais. Esse mecanismo age diretamente na bicamada lipídica da célula e em proteínas de membrana específicas, causando assim uma forma de perturbação celular e, conseqüentemente, a morte celular^[12].

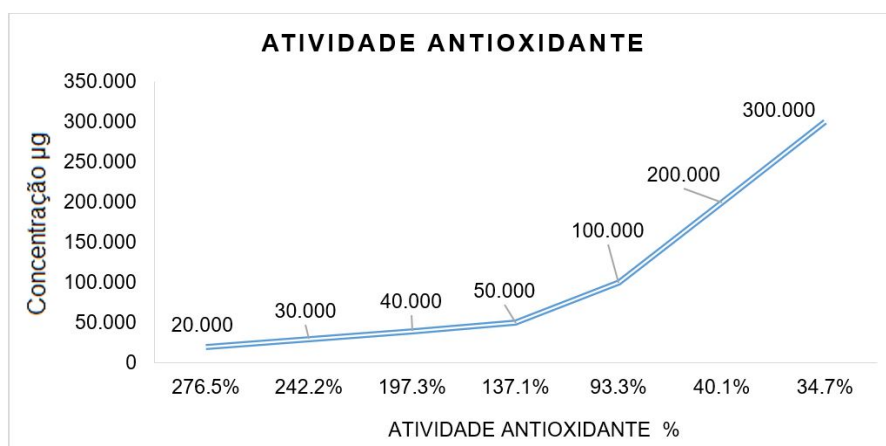
As leucoantocianinas são formadas por um anel pirano heterocíclico de caráter básico. Este bioativo pertence à classe dos flavonoides, sendo que estes possuem diversas aplicabilidades na manutenção da homeostase^[13].

As células do organismo e os tecidos são constantemente postos em perigo devido à ação dos radicais livres. Os eventos em que essas moléculas de alta capacidade reativa exercem esse papel, de causar danos às células corporais, ainda são pouco conhecidos, mas sabe-se que há vários bioativos que conseguem exercer atividades antioxidantes sobre estas moléculas, dentre elas as leucoantocianinas^[13].

Os estudos realizados por Dornas *et al.*^[14], demonstraram que os flavonoides, grupo este que as leucoantocianinas fazem parte, possuem além da capacidade de agir como antioxidante, também realizam funções hipocolesteremiante, reduzindo as taxas de colesterol circulante na corrente sanguínea.

Dentre os efeitos exercidos pelos flavonoides podem ser citados: a capacidade de exercer função anti-inflamatória e diminuir as chances de doenças cardiovasculares e, também na redução da incidência, destas. O mecanismo de ação envolvendo essas propriedades envolve modificações na produção de eicosanoides, efeito sobre a agregação plaquetária, oxidação de moléculas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e vasodilatação o que propõe uma quebra na fisiopatologia de trombos plaquetários e aterosclerose^[15].

Gráfico 1: Atividade antioxidante através do método de captura de DPPH.



Fonte: Autor (2019).

Os testes de DPPH demonstraram um elevado potencial de atividade antioxidante presente nas cascas da espécie, sendo que esta teve a capacidade de reduzir os radicais livres presentes no teste a concentrações mínimas conforme o **GRÁFICO 1**.

O ensaio de DPPH tem a sua fundamentação na alternância de cor do roxo escuro para um amarelo claro podendo formar um degrade de cores em diferentes concentrações. Quanto maior for a captura do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazil maior será a alteração de cor da reação. As suas absorbâncias são medidas em leitor de ELISA a 517 nm, assim sendo possível a realização da curva decrescente do consumo de DPPH^[10].

Dentre os vários testes existentes para a determinação da atividade antioxidante de produtos naturais o DPPH é o mais indicado, pois é o teste apontado como o mais fiel^[16].

A capacidade de capturar o radical livre foi expressa como percentual de inibição de oxidação do radical e calculado conforme fórmula a seguir: % Inibição = $(ADPPH - A_{extr})/ADPPH * 100$, onde ADPPH é a absorbância da solução de DPPH e A_{extr} é a absorbância da amostra em solução^[17].

O teste realizado demonstrou uma grande capacidade de capturar radicais livres nas amostras testadas “*in vitro*”. Sendo que dos testes realizados a amostra A5 (20.000 µg/ml) demonstrou uma menor capacidade de exercer função antioxidante tendo um percentual de 276,5% de DPPH enquanto a amostra G5 (300.000 µg/ml) demonstrou ser mais eficaz mantendo no teste apenas 34.7% do DPPH.

Conclusão

O estudo fitoquímico tem sido notório no meio científico nos últimos tempos, sendo os tratamentos fitoterápicos cada vez mais procurados. Pesquisas garantem o efeito e a segurança destas terapias. As saponinas, como descrita pela literatura, demonstram grande potencial para o tratamento de enfermidades e prevenção de doenças com o seu alto grau de antioxidação.

As leucoantocianinas apresentam, em sua conformação, propriedades capazes de justificar o tratamento para redução dos níveis de colesterol e fortalecimento de vasos sanguíneos, além de apresentar também propriedades antioxidantes capazes de retardar ou prevenir o surgimento de tumores.

Através do método de DPPH pode-se comprovar o potencial efeito antioxidante das propriedades presentes no *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae), assim, os tratamentos que utilizam o pau de brinco têm a sua autenticidade quanto aos resultados previstos justificados em seus bioativos.

Plantas sempre foram utilizadas pelo homem com o objetivo de curar ou prevenir doenças, contudo mais pesquisas são necessárias para comprovar os reais efeitos dos bioativos no organismo, levando em consideração a necessidade de estudos quanto a propriedades citotóxicas e seus efeitos.

Referências

1. Gadelha CS, Junior VMP, Bezerra KKS, Pereira BBM, Maracajá PB. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Rev Verde Agroecol Desenv Sustent**. 2013; 8(5): 208-212. ISSN 1981-8203. [\[Link\]](#).

2. Silva RBL. **A Etnobotânica de plantas medicinais da comunidade quilombola de Curiaú, Macapá-AP, Brasil**. 172f. Manaus, 2002. Dissertação de Mestrado [Curso de Mestrado em Agronomia/Biologia Vegetal Tropical em Agronomia] - Universidade Federal Rural da Amazônia, UFRAM. Manaus, AM, 2002. [\[Link\]](#).
3. Silva NLA, Miranda FAA, Conceição GM. Triagem fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de proteção ambiental municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. 2010; **Scien Plena**. 6(2): 1-17. [\[Link\]](#).
4. Santos EM. Florística Etnobotânica e Tipagem Fitoquímica de espécies medicinais de uso popular nos cerrados dos municípios de Caxias e Timon, Maranhão. **Seminário de Iniciação Científica da UEMA**, 2002.
5. Matheus MT, Bacelar M, Souza Oliveira SA, Lopes JC. Morfologia de frutos, sementes e desenvolvimento pós-seminal de cabelo-de-negro-*Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae). **Cerne**. 2009; 15(4): 407-412. ISSN 0104-7760. [\[Link\]](#).
6. Araújo KM, Lima A, Silva JDN, Rodrigues LL, Amorim AG, Quelemes PV *et al.* Identification of phenolic compounds and evaluation of antioxidant and antimicrobial properties of *Euphorbia tirucalli* L. **Antioxidants**. 2014; 3(1): 159-175. [\[CrossRef\]](#).
7. Miranda JAL, Rocha JA, Araujo KM, Quelemes PV, Mayo SJ, Andrade IM. Atividade antibacteriana de extratos de folhas de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae). **Rev Bras PI Med**. 2015; 17(4 Supl 3): 1142-1149. [\[CrossRef\]](#).
8. Barbosa WRL, Quignard E, Tavares ICC, Pinto IN, Oliveira RM, Santos AM. Manual para análise fitoquímica e cromatográfica de extratos vegetais. (Edição Revisada). **Rev Cient UFPA**. 2001; 4. [\[Link\]](#).
9. Alves MSM. **Caracterização farmacognóstica, química, físico-química e estudos preliminares de pré-formulação da *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlt**. 116f. Belém, 2008. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, 2008. [\[Link\]](#).
10. Pires J, Torres PB, Santos DYAC, Chow F. **Ensaio em microplaca do potencial antioxidante através do método de sequestro do radical livre DPPH para extratos de algas**. Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, USP, São Paulo. 2017. ISBN 978-85-85658-62-5. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
11. Castejon FV. **Taninos e saponinas**. Seminário apresentado junto à disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação – Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, 2011. [\[Link\]](#).
12. Wykowski R. **Saponinas: uma promessa da ciência contra o câncer**. Trabalho de Conclusão de Curso - TCC (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, 2012. [\[Link\]](#).
13. Machado H, Nagem TJ, Peters VM, Fonseca CS, Oliveira TT. Flavonóides e seu potencial terapêutico. **Bol Centro Biol Reprod**. 2008; 27(1/2): 33-39. [\[Link\]](#).
14. Dornas WCA, Oliveira TTD, Dores RGRD, Santos AFD, Nagem TJ. Flavonoides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Rev Ciênc Farmac Bás Apl**. Ouro Preto. 2008; 28 (3): 241-249. ISSN 1808-4532. [\[Link\]](#).
15. Rodrigues AMG, Muzitano MF. Acidente vascular encefálico: flavonoides como possível estratégia neuroprotetora. **Respect Online**, Campos dos Goytacazes. 2012; 2 (4): 1-11. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
16. Alves CQ, David JM, David JP, Bahia MV, Aguiar RM. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Quím Nova**. 2010; 33(10): 2202-2210. [\[CrossRef\]](#).
17. Bernardes NR, Glória LL, Nunes CR, Pessanha FF, Muzitano MF, Oliveira DB. Quantificação dos teores de taninos e fenóis totais e avaliação da atividade antioxidante dos frutos de Aroeira. **Vértices**. Essentia, IFFluminense. 2011; 13(3): 117-28. ISSN1809-2667. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).

Histórico do artigo | **Submissão:** 24/09/2020 | **Aceite:** 05/10/2021 | **Publicação:** 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Queiroz RA, Carvalho AV, Gellen LFA. Relação do conhecimento empírico com os bioativos presentes em *Connarus suberosus* Planch. (Connaraceae). **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 474-481. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1098>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Saber popular e conhecimento científico na comercialização de plantas medicinais para saúde bucal

Popular knowledge and scientific knowledge in the commercialization of medicinal plants for oral health

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1119>

Emmi, Danielle Tupinambá^{1*}; Melo, Fernanda Oliveira Brelaz¹; Araújo, Marizeli Viana de Aragão¹.

¹Universidade Federal do Pará (UFPA), Instituto de Ciências da Saúde. Faculdade de Odontologia. Av. Augusto Corrêa nº 01, Cidade Universitária José da Silveira Netto, Guamá, CEP 66075-110, Belém, PA, Brasil.

*Correspondência: dtemmi@ufpa.br.

Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar o perfil socioeconômico de erveiros, o conhecimento acerca dos produtos que comercializam e as principais ervas indicadas para afecções bucais. Foi realizado estudo de campo com visita à 22 feiras da cidade de Belém, Pará, Brasil. A amostra foi coletada por conveniência com 40 erveiros que trabalhavam no ramo, em período mínimo de 01 ano, e que responderam a um questionário semiestruturado. Os dados foram trabalhados de forma descritiva e utilizando os testes G e teste de Fisher para análise entre variáveis ($\alpha=0,05$). A maioria dos erveiros é de mulheres (62,5%), que adquiriu conhecimento sobre ervas com os familiares (75%, $p=0,17$), nunca participou de cursos sobre o tema (70,0%, $p=0,09$), afirmou que existem ervas tóxicas (72,5%, $p=0,72$), mas que estas não apresentam contraindicações (90,0%, $p=0,61$). Entre as ervas mais recomendadas, foram citadas a semente do jucá (*Libidibia férrea* (Mart. ex Tul.) LPQueiroz (Fabaceae)) (70%) e a casca do cajuí (*Anacardium occidentale*) (25%). A venda das ervas medicinais para afecções bucais é uma prática comum, sendo que a comercialização ocorre, sobretudo, de forma empírica. Assim, há necessidade da capacitação dos erveiros, para associação do conhecimento tradicional ao científico, para que a população tenha acesso a produtos mais eficazes.

Palavras-chave: Fitoterapia. Doenças bucais. Medicina tradicional. Etnobotânica.

Abstract

The aim of this study was to investigate the socioeconomic profile of herb sellers, the knowledge about the products they sell and the main herbs indicated for oral conditions. A field study was carried out with a visit to 22 fairs in the city of Belém, Pará, Brazil. The sample was collected for convenience with 40 herbs that worked in the fairs for a minimum period of 01 year and answered a semi-structured questionnaire. The data were worked in a descriptive way and using the G tests and Fisher's test for analysis between variables ($\alpha=0.05$). Most herb sellers are women (62.5%), acquired knowledge about herbs from family members (75%, $p=0.17$), never attended courses on the topic (70.0%, $p=0.09$), stated that there are toxic herbs

(72.5%, $p=0.72$), but that they have no contraindications (90.0%, $p=0.61$). Among the most recommended herbs, jucá seed (*Libidibia férrea* (Mart. ex Tul.) LPQueiroz (Fabaceae)) (70%) and cashew bark (*Anacardium occidentale*) (25%) were mentioned. The sale of medicinal herbs for oral conditions is a common practice, and the commercialization occurs, above all, in an empirical way. Thus, there is a need to train herbalists, for the association of traditional and scientific knowledge, so that the population has access to more effective products.

Keywords: Phytotherapy. Oral diseases. Traditional medicine. Ethnobotany.

Introdução

O Brasil é um país com reconhecida e vasta biodiversidade e, combinado a uma rica diversidade étnica-cultural, detém um valioso conhecimento tradicional associado ao uso de plantas medicinais. Nesse sentido, o Ministério da Saúde considerou a fitoterapia como uma prática integrativa e complementar para o cuidado à saúde, sendo um recurso terapêutico caracterizado pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal^[1].

Neste contexto, e com intuito de subsidiar o uso da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) foi implantada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) por meio da Portaria GM/MS nº 971, de 3 de maio de 2006^[2], e o Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006^[3], aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Essas ações objetivaram ampliar as opções terapêuticas aos usuários do SUS, com garantia ao acesso eficaz e com segurança das plantas medicinais, na perspectiva da integralidade de atenção à saúde^[4].

As práticas integrativas e complementares estão implantadas dentro dos modelos assistenciais, atuando como coadjuvantes em tratamentos convencionais, ampliando a visão do processo saúde-doença, e dando ênfase na integração do meio ambiente e o ser humano^[5].

Na odontologia, o uso da fitoterapia foi reconhecido e regulamentado como Prática Integrativa e Complementar, por meio da Resolução nº 082, de 25 de setembro de 2008, pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO)^[6].

Há diversos tipos de plantas e fitoterápicos que são utilizados pela população para tratar patologias bucais, como: a camomila, que é utilizada para inflamação oral; a romã, que combate as bactérias presentes no biofilme dental; a malva que tem caráter anti-inflamatório e antimicrobiano; a unha-de-gato, que apresenta ações anti-inflamatórias, antineoplásicas, imunoestimulantes, antioxidantes e antimicrobiana; e a própolis, utilizado para terapia pós-operatória, capeamento pulpar direto e como agente para formar dentina reparadora^[7].

Grande parte da população utiliza as plantas medicinais, influenciada, sobretudo, pelas precárias condições financeiras, morosidade do sistema de saúde e a facilidade de acesso às ervas medicinais cultivadas em seus quintais ou comunidades. Aliado a isso, o elevado custo dos medicamentos sintéticos, que se tornam menos acessíveis à população e são mais agressivos ao organismo, também influenciam as pessoas a fazerem uso dessas plantas^[8-10].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que cerca de 80% das pessoas dos países em desenvolvimento dependem da medicina tradicional para as suas necessidades básicas de saúde e cerca

de 85% da medicina tradicional envolve o uso de plantas ou extratos de plantas^[11]. No Brasil, grande parte da população faz o uso dessas plantas para tratamento terapêutico. Porém, a maioria se automedica ou são orientados por vendedores de ervas. Há relatos de que muitos indivíduos fazem o uso de fitoterápicos em associação com medicamentos alopáticos, sem a presença de um profissional capacitado para instruir, gerando um resultado negativo ao tratamento^[8].

Na cidade do Recife (PE), vendedores de ervas informaram que ao venderem seus produtos, transmitiam aos compradores as formas de utilização e higienização, porém, por não atribuírem efeito tóxico às plantas, deixavam de repassar essas informações o que pode constituir um risco potencial para quem os adquire e usa sem orientação^[12].

O saber popular para promover a cura de doenças utilizando essas plantas é transmitido de geração a geração, porém é utilizado empiricamente^[12]. As populações, por meio de seus curadores e do uso autônomo, acumularam experiências e vasto conhecimento a respeito das espécies^[13]. Contudo, é importante transformar esse saber popular em conhecimento científico, visto que a toxicidade e efeitos adversos de algumas plantas constituem riscos e contraindicações^[14,15]. Ademais, a aceitabilidade por parte dos profissionais e a inserção apropriada da fitoterapia na assistência à saúde deve estar pautada à luz do conhecimento científico^[16].

Na cidade de Belém, as diversas feiras livres e mercados espalhados em diferentes bairros, apresentam empreendimento para venda de plantas medicinais, sendo uma prática aceita e muito utilizada por diferentes classes sociais. Com base nisso, esta pesquisa procurou avaliar o perfil socioeconômico dos vendedores de ervas, seu conhecimento acerca dos produtos que comercializam, e quais as principais ervas indicadas por eles para afecções bucais.

Materiais e Método

Estudo de campo de caráter transversal e quantitativo, realizado em 22 feiras e mercados, cadastrados na Secretaria Municipal de Economia (SECON/Belém), localizados em diferentes bairros da cidade de Belém (PA) e nos distritos adjacentes à capital, realizado de março a junho de 2018.

As feiras foram visitadas durante o período da manhã, por um único entrevistador, que abordava os vendedores de ervas medicinais e fitoterápicos (erveiros) em seus locais de trabalho. Foram entrevistados 55 erveiros, maiores de 18 anos, e que trabalhavam no ramo por um período de, no mínimo, 01 ano. Os participantes responderam a um questionário semiestruturado, contendo dados de identificação, dados socioeconômicos, perguntas relacionadas ao conhecimento das ervas, informações sobre os produtos comercializados e indicados para afecções bucais. Quinze entrevistados foram excluídos do estudo, devido se recusar a responder uma ou mais perguntas do questionário.

Por envolver a participação de seres humanos, esta pesquisa foi conduzida de acordo com os preceitos éticos previstos na Resolução nº 466/2012, e aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Pará, com o parecer nº 2.625.045. Todos os entrevistados concordaram em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados obtidos foram tabulados utilizando o Microsoft Office Excel e trabalhados de forma descritiva. Para avaliar a relação entre o tempo de atuação como vendedor de erva e o conhecimento adquirido, utilizou-se o teste G ($\alpha=0,05$) e o teste Exato de Fisher ($\alpha=0,05$), no Programa estatístico BioEstat 5.5.

Resultados e Discussão

Dos 40 erveiros participantes, 62,5% eram do sexo feminino e 37,5% eram do sexo masculino, com a média de idade de 46 anos e média de 20 anos de tempo de trabalho com as vendas de ervas. Quanto ao nível de escolaridade, a maioria alegou ter concluído o ensino médio (40,0%) e apenas 01 erveiro (2,5%) declarou ser analfabeto. A maioria (55%) recebia até 1 salário mínimo com a venda de ervas, contudo 03 vendedores (7,5%) mencionaram receber mais de 3 salários mínimos (**TABELA 1**).

TABELA 1: Perfil dos vendedores de ervas das Feiras Livres de Belém. Belém (PA), 2018.

Perfil	N	%
Sexo		
Feminino	25	62,5
Masculino	15	37,5
Escolaridade		
Analfabeto	01	2,5
Fundamental incompleto	07	17,5
Fundamental completo	07	17,5
Médio incompleto	05	12,5
Médio completo	16	40,0
Superior incompleto	03	7,5
Superior completo	01	2,5
Renda		
Até 1 salário mínimo	22	55,0
De 1 a 3 salários mínimos	15	37,5
Maior que 3 salários mínimos	03	7,5
	40	100,0

Quanto as características da venda de ervas, visualizadas na **TABELA 2**, observa-se que 62,5% dos erveiros afirmaram que fazem o preparo de seus produtos na própria feira, sendo a procura por ervas maior por mulheres (50,0%), apesar de 42,5% mencionarem que ambos os sexos buscam pelos produtos naturais oferecidos nas feiras e mercados. A maioria dos vendedores (67,5%) relatou não haver fiscalização regular e licença de seu empreendimento naquela feira livre. Quando questionados sobre o que pode melhorar a venda dos produtos, a maioria (57,5%) dos vendedores informou que a oferta de cursos para atualização do conhecimento sobre os fitoterápicos traria maior segurança para a venda.

TABELA 2: Características da venda de ervas nas Feiras Livres de Belém. Belém (PA), 2018.

Características	n	%
Onde são preparadas as ervas e fitoterápicos para venda?		
Residência	09	22,5
Laboratório	02	5,0
Própria feira	25	62,5

Já recebe manipulado	04	10,0
Procura pelas ervas		
Homem	03	7,5
Mulher	20	50,0
Ambos	17	42,5
Empreendimento apresenta licença e fiscalização?		
Sim	13	32,5
Não	27	67,5
O que pode melhorar a venda das ervas e fitoterápicos?		
Estrutura local	10	25,0
Políticas de incentivo e valorização à cultura tradicional	03	7,5
Divulgação dos empreendimentos	04	10,0
Oferta de cursos para atualização	23	57,5
	40	100,0

Para testar a hipótese se o tempo de serviço como vendedor nas feiras livres influenciava o conhecimento acerca dos produtos comercializados (**TABELA 3**), observou-se que a maioria (75,0%), independente do tempo de atuação, tem na família, por meio do conhecimento transmitido de geração a geração, a origem do conhecimento adquirido sobre as ervas vendidas, embora essa relação não seja significativa ($p=0,1658$). Quanto a toxicidade, também, independente do tempo de atuação, a maioria (72,5%) ressaltou que as plantas podem ser tóxicas. Apesar disso, quase a metade dos entrevistados (31,8%) com menos de 20 anos de atuação na área, afirmaram que as ervas não demonstram toxicidade ($p=0,7235$). No que se refere às contraindicações, 90% dos entrevistados afirmaram que as ervas não as apresentam (**TABELA 3**).

Quando questionados sobre a realização de cursos de atualização, a maioria (70,0%) dos vendedores não realizou nenhum curso, embora 44,5% dos erveiros que atuam há mais de 20 anos, já tiveram a oportunidade de realizar ($p=0,0927$), quando este foi oferecido por uma empresa que trabalha no setor de cosméticos com produtos naturais e estava sendo implantada no Estado (**TABELA 3**).

TABELA 3: Relação entre o tempo de atuação como vendedor de ervas, a origem do conhecimento adquirido, toxicidade, contraindicações das plantas comercializadas e realização de cursos de atualização. Belém (PA), 2018.

Conhecimento	Tempo de atuação como vendedor					TOTAL
	≤20		>20			
	n	%	n	%	n	%
Origem do conhecimento adquirido ($p=0,1658$)*						
Família	16	72,7	14	77,8	30	75,0
Vizinhos	03	13,6	04	22,2	07	17,5
Internet	03	13,6	00	0,0	03	7,5
As ervas podem ser tóxicas? ($p=0,7235$)**						
Sim	15	68,2	14	77,8	29	72,5
Não	07	31,8	04	22,2	11	27,5
As ervas comercializadas tem contraindicações? ($p=0,6133$)**						
Sim	03	13,6	01	5,5	04	10,0
Não	19	86,4	17	94,5	36	90,0
Realização de curso de atualização ($p=0,0927$)**						
Sim	04	18,2	08	44,5	12	30,0

Não	18	81,8	10	55,5	28	70,0
	22	55,0	18	45,0	40	100,0

* Teste G ($\alpha=0,05$)**Teste Exato de Fisher ($\alpha=0,05$)

A **TABELA 4** mostra as 10 ervas indicadas para afecções bucais com maior frequência pelos vendedores. No total, foram mencionadas 35 espécies vegetais, merecendo destaque nesta pesquisa as que foram citadas mais de uma vez. Verificou-se que o Jucá (*Libidibia férrea* (Mart. ex Tul.) LPQueiroz (Fabaceae)) é o vegetal mais comercializado nas feiras e mercados de Belém (70%), com propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes. A forma de utilização mais empregada foi por meio de bochecho e o uso de chá de partes da planta (**TABELA 4**).

TABELA 4: Plantas medicinais comercializadas e indicadas pelos erveiros para afecções bucais. Belém (PA), 2018.

Nome científico	Nome popular	Parte utilizada	Forma de utilização	Indicação	Frequência
<i>Libidibia férrea</i> (Mart. ex Tul.) LPQueiroz (Fabaceae)	Jucá	Semente	Bochecho, chá e aplicação direta no local com álcool	Inflamação, cicatrizante, afta, após extração, anti-hemorrágico e abscesso	70%
<i>Anacardium occidentale</i> L. (Anacardiaceae)	Cajuí	Casca	Bochecho/ Chá	Cicatrizante, inflamação, afta, antisséptico	25%
<i>Copaifera landesdorffii</i> Desf. (Fabaceae)	Copaíba	Casca/óleo	Bochecho, chá e aplicação direta no local	Inflamação, afta, cárie, abscesso e cicatrizante	22,5%
<i>Punica granatum</i> L. (Lythraceae)	Romã	Casca	Bochecho	Afta, inflamação, antisséptico	20%
<i>Stryphnodendron barbatiman</i> Mart (Fabaceae)	Barbatimão	Casca	Bochecho/ Chá	Inflamação, afta, abscesso e antisséptico	17,5%
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (Anacardiaceae)	Aroeira	Casca	Bochecho/ Chá	Cicatrizante, antisséptico, afta e inflamação	17,5%
<i>Veronica officinalis</i> L. (Scrophulariaceae)	Verônica	Casca	Bochecho/ Chá	Inflamação, afta e cicatrizante	15%
<i>Sida Cordifolia</i> L. (Malvaceae)	Malva Branca	Folha	Bochecho/ Chá	Afecções bucais e gengiva inflamada	12,5%
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC. (Rubiaceae)	Unha de Gato	Casca	Bochecho/ Chá	Inflamação, cicatrizante após extração e afta	12,5%
<i>Bowdichia virgiloides</i> Kunth. (Fabaceae)	Sucupira	Casca	Chá	Inflamação	7,5%

Esta pesquisa buscou investigar o conhecimento dos vendedores de ervas das feiras e mercados de Belém, evidenciando que o vasto saber tradicional dos vendedores, transmitido ao longo de gerações, faz com que o comércio das ervas e fitoterápicos para afecções bucais seja de indicações empíricas. Neste sentido, uma das contribuições desse estudo é ressaltar a importância da realização de estudos etnobotânicos com as espécies mais comercializadas em feiras livres, respeitando os conhecimentos tradicionais, mas viabilizando o acesso destes vendedores às informações mais sistematizadas a respeito das plantas medicinais.

A variedade de plantas da flora brasileira e a grande disponibilidade de espécies com potencial para a aplicabilidade em afecções bucais tem despertado o interesse para a pesquisa com essas espécies,

transformando o saber popular em evidências científicas e contribuindo para um tratamento complementar mais seguro e efetivo, principalmente porque o acesso às ervas medicinais e fitoterápicos é, muitas vezes, a única alternativa às populações onde a aquisição de medicamentos industrializados é dificultada pela condição socioeconômica desfavorável.

Observou-se neste estudo que, para os erveiros entrevistados, deter o saber transmitido por seus ascendentes é como criar sua identidade no mercado em que está inserido, demonstrado pela resistência de alguns ao responder o questionário da pesquisa, devido, sobretudo, ao receio de comprometerem suas informações, mesmo sendo-lhes assegurado o sigilo. A literatura mostra que é necessário que o Poder público fomente uma ampla discussão com este mercado para que possa esclarecer a repartição de benefícios e a valorização dos grupos possuidores dos conhecimentos tradicionais, a fim de se preservar os saberes transmitidos de geração a geração^[17].

O perfil socioeconômico dos erveiros foi ensino médio completo, com média de 46 anos de idade e 20 anos de atuação nesta prática, predominância de mulheres no comércio e renda de até 1 salário mínimo (**TABELA 1**). Pesquisa realizada em Campina Grande (PB)^[14], Manaus (AM)^[6] e Recife (PE)^[12] com vendedores de ervas locais mostrou resultados semelhantes. Entretanto, um estudo realizado na cidade de Jataí (GO)^[18] mostrou predominância de vendedores do sexo masculino e nível de instrução até o ensino fundamental. Segundo França *et al.*^[14], o predomínio das mulheres na prática da fitoterapia está relacionada a divisão social do trabalho da atualidade, em que as mulheres precisam trabalhar em benefício da sobrevivência do núcleo familiar.

Quanto a preparação dos produtos e disponibilização para venda, 62% dos entrevistados realizavam a preparação das ervas no próprio local de trabalho, ensacando pequenas porções dos artigos *in natura* ou desidratados para comercialização (sementes, cascas, folhas e raízes). Os que relataram preparar as infusões em suas residências (22,5%), afirmaram que possuíam uma área reservada para isso (**TABELA 2**). Neste sentido, destaca-se a importância do acondicionamento e higienização adequados dos produtos, para manutenção dos princípios ativos, qualidade da matéria-prima vegetal e diminuição do risco de toxicidade^[19].

Apesar das comunidades e erveiros utilizarem as plantas medicinais para elaboração dos fitoterápicos, esta prática tem diminuído por conta da industrialização farmacêutica^[20], o que pode justificar que a maioria dos artigos comercializados pelos participantes desta pesquisa era *in natura* ou desidratados. Contudo, um estudo identificou que os vendedores de ervas preferiam trabalhar com o produto beneficiado (garrafadas, chás, infusões) aos produtos *in natura*^[21], o que pode ser decorrente dos produtos *in natura* deteriorarem com mais rapidez, enquanto os beneficiados tem um maior prazo de validade e maior aproveitamento para venda.

No que se refere aos consumidores que buscam pelas plantas medicinais nas feiras visitadas, observou-se que as mulheres são maioria (50,0%) (**TABELA 2**). Alguns estudos^[22,23] mencionam que as mulheres conhecem um maior número de plantas para o tratamento de doenças, são as principais cuidadoras da saúde familiar e por isso, exploram mais as terapias complementares.

Cerca de 67,5% dos vendedores informaram que a feira em que atuam, não apresentava nenhum tipo de fiscalização e licença para comercializar seus produtos, sendo necessário apenas ser cadastrado na prefeitura, para o recebimento do ponto comercial. Além disso, 25% dos erveiros relataram as precárias condições das feiras e a falta de investimento para melhora do espaço e valorização da cultura tradicional (7,5%) (**TABELA 2**). Segundo pesquisas realizadas na cidade do Recife (PE)^[24] e em Campos de

Goytacazes (RJ)^[25], foram detectados diversos problemas no controle de qualidade de produtos à base plantas medicinais comercializadas, onde observou-se embalagens com falta de informação para o consumidor, além de haver embalagens que continham o nome da planta, porém no produto não foram identificadas nenhuma parte da planta utilizada, tornando-se necessário um controle de qualidade rigoroso e uma fiscalização eficaz por parte dos órgãos competentes em relação a comercialização destes produtos.

Lopes *et al.*^[21] mencionaram que os empreendimentos utilizados pelos erveiros são passados de geração a geração e que os vendedores adquirem tanto o conhecimento quanto o empreendimento devido acompanharem desde jovens, pais e avós no ofício. A presente pesquisa constatou que, independentemente do tempo de atuação no mercado de ervas, 75% dos vendedores adquiriram o conhecimento sobre plantas medicinais com seus familiares (**TABELA 3**), fato também observado em outros estudos^[6,12,14,23]. Verificou-se ainda que 7,5% dos erveiros com menos de 20 anos de atuação, informaram ter adquirido conhecimento por meio da internet. Sabe-se que o surgimento da internet facilitou o acesso à informação, permitindo que esta seja transformada por cada um, em conhecimento pessoal. Contudo, indivíduos de gerações mais antigas, normalmente tem dificuldade no lidar com as novas tecnologias da informação, o que pode sugerir que, devido a isso, nenhum dos erveiros com mais de 20 anos de mercado mencionou acessar a internet para obter informações acerca das ervas comercializadas (**TABELA 3**). Além disso, a pesquisa de Sousa *et al.*^[11] refere que a maior concentração de conhecimentos etnobotânicos adquiridos está nos indivíduos de faixa etária de 51 a 80 anos. Isso pode os levar a não buscar novas informações sobre as plantas medicinais utilizando o recurso da internet e comprometer as indicações.

Quanto ao conhecimento sobre a toxicidade das ervas (**TABELA 3**), o tempo de atuação como vendedor não interferiu neste saber, visto que a maioria afirmou que as ervas podem ser tóxicas, apesar de 90,0% afirmar que essas não apresentam contraindicações. Esses resultados diferem do observado em outros estudos, onde a maioria dos entrevistados mencionou que não há efeito tóxico associado às plantas medicinais^[12,14]. Sabe-se que os fitoterápicos quando utilizados na dosagem correta, causam poucos efeitos colaterais, sendo a maioria deles derivada de alterações extrínsecas à preparação e/ou relacionados à problemas de processamento^[26]. Contudo, a crença popular de que medicamentos à base de plantas são isentos de risco à saúde, já faz parte das vivências culturais da população^[15]. Ocorre que, se administrados incorretamente, podem gerar uma intoxicação, ou ainda, efeitos colaterais, alergias em pessoas sensíveis, interação com outras plantas e mesmo com medicamentos convencionais. Isso ratifica a importância do conhecimento adequado acerca das plantas e fitoterápicos, para que tanto o processamento das ervas quanto sua indicação sejam feitas de forma segura para o consumidor.

Dentre as espécies de plantas citadas para afecções bucais nesta pesquisa (**TABELA 4**), o Jucá (*Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) LPQueiroz (Fabaceae)) foi a mais indicada pelos erveiros (70%), sendo recomendada para função analgésica, anti-inflamatória e antibacteriana, indicações também confirmadas por outros autores^[27].

A casca do Cajuí (*Anacardium occidentale*), indicada por 35% dos erveiros, foi recomendada para ação antisséptica, anti-inflamatória e cicatrizante bucal, mesmas indicações relatadas por erveiros da Paraíba na comercialização desta planta^[28]. Estudo de Medeiros *et al.*^[29] refere ao *Anacardium occidentale* propriedades antibacterianas, antiaderente do biofilme e antifúngica.

A casca e o óleo-resina de copaíba (*Copaifera sp.*) foram recomendados por 22,5% dos entrevistados com função anti-inflamatória, antibacteriana e cicatrizante. Sabe-se que a copaíba recebe indicação da medicina

tradicional, para inúmeras finalidades, incluindo atividades anti-inflamatória, cicatrizante, antisséptica, antibacteriana e analgésica e tem sido matéria de vários estudos, inclusive na Odontologia, visando comprová-las ou adaptá-las a novas terapias^[30].

Pesquisas com a Romã (*Punica granatum*) mostram que o extrato do fruto diminui o índice de biofilme dental, além de ser anti-inflamatório e antibacteriano^[7,31]. Em pesquisa realizada no estado da Paraíba, a romã foi a planta medicinal mais utilizada pela população, apresentando recomendações terapêuticas de caráter analgésico e anti-inflamatório^[29]. No presente estudo, 20% dos erveiros indicaram a Romã para aftas e inflamação, correspondendo o saber popular às evidências científicas.

Observou-se que, as plantas medicinais e suas indicações para saúde bucal se assemelhavam em pesquisas com vendedores em diferentes cidades^[6,12,14], o que leva a inferir que este conhecimento disseminado pode ser gerado pelo fácil acesso às redes de informação eletrônicas. Contudo, ainda existem milhares de espécies de uso popular, não identificadas cientificamente, possibilitando assim, perspectivas para pesquisas futuras^[6]. Ressalta-se que o uso pela medicina popular, baseado no conhecimento tradicional, não é suficiente para validar as plantas medicinais como medicamentos eficazes e seguros, sendo importante o desenvolvimento de pesquisas que busquem evidências científicas que fundamentem com segurança sua utilização^[12].

Ao analisar a parte das plantas indicadas com maior frequência pelos erveiros das feiras livres visitadas observou-se que a maioria recomendava e comercializava a casca dessas plantas (**TABELA 4**). Esse resultado difere do observado em alguns estudos, onde as folhas foram a parte mais utilizadas, seguida das cascas^[10,11,23,32]. O uso das folhas para fins medicinais dá-se em decorrência da disponibilidade de folhas durante todo o ano, enquanto o uso da casca ocorre muitas vezes, devido as espécies medicinais perderem suas folhas no período de estiagem^[29]. Nesse contexto, alerta-se que o uso de raízes, caules, flores, frutos e sementes pode ser prejudicial aos vegetais do ponto de vista ecológico e sobrevivência da espécie^[10,33]. Dessa forma, destaca-se a importância dos estudos científicos para que se possa averiguar a eficiência de outras partes das plantas mencionadas pelos erveiros.

Com relação à forma de utilização das plantas comercializadas, o bochecho e o chá foram os mais citados. Esse resultado concorda com os achados na literatura pesquisada^[10,23,32].

A utilização de plantas medicinais para tratamentos na cavidade bucal na cidade de Belém (PA) é uma prática comum, de baixo custo e de fácil acesso da população de diferentes classes sociais, visto encontrar-se a disposição do mercado em todas as feiras livres da cidade e em diferentes bairros. Observou-se que, apesar das indicações desses produtos pelos erveiros evidenciarem as recomendações empíricas, baseadas no saber tradicional e transmitido por gerações familiares, muitas ervas eram indicadas de acordo com evidências científicas, embora 70,0% dos vendedores ressaltar nunca ter realizado cursos de atualização sobre o manejo ou indicação destas plantas. Isso demonstra a desvalorização desses profissionais pelos órgãos de gestão pública e fiscalização. Os erveiros reconheceram essa deficiência e 57,5% informou que para melhorar suas vendas, a oferta de cursos sobre fitoterapia seria fundamental. Neste contexto, destaca-se a necessidade de capacitação desses profissionais, o que poderia ser ofertado pelas instituições de ensino, para que estes pudessem se apropriar das corretas informações quanto à indicação e preparo das plantas, contribuindo para a associação dos princípios ativos com suas indicações terapêuticas e houvesse, assim, a comercialização de produtos seguros e com melhor qualidade^[12,25].

Dessa forma, e com base nos resultados obtidos, foi desenvolvido e fornecido a todos os participantes da pesquisa, um manual com informações básicas sobre fitoterapia, as indicações e formas de utilização para afecções bucais baseadas em evidências científicas, de todas as espécies mencionadas pelos vendedores neste estudo. Espera-se com isso que os erveiros possam ter um guia que lhes respalde e lhes oriente quanto a recomendações seguras, minimizando os riscos de efeitos nocivos à saúde. Contudo, destaca-se ainda que algumas espécies indicadas por eles, ainda necessitam de mais estudos e investigações que podem levar a novos e potenciais medicamentos.

Destacam-se como limitações deste estudo, o fato de serem entrevistados vendedores de ervas apenas de feiras registradas na Secretaria Municipal de Economia (SECON/Belém), visto que estas são os empreendimentos legalizados e passíveis de fiscalização. Contudo, em áreas periféricas da cidade, pode haver venda ou consumo de ervas medicinais em comunidades, sem, no entanto, controle da Vigilância Sanitária. Ademais, outra limitação deste estudo está relacionada a abordagem dos erveiros ter sido feita durante suas práticas laborais, o que pode ter influenciado a não aceitação de participação na pesquisa por alguns vendedores, por não quererem ter seu dia de trabalho interrompido.

Conclusão

Esta pesquisa mostrou que na cidade de Belém (PA) a venda de ervas é realizada predominantemente por mulheres, com ensino médio completo e média de 20 anos de atuação no ramo da fitoterapia. O tempo de atuação como vendedor de plantas medicinais não interferiu no conhecimento do erveiro. Os produtos comercializados são preparados na própria feira e a utilização desses produtos é uma prática comum, sendo feita principalmente por mulheres. As indicações dos produtos evidenciam recomendações empíricas, baseadas no saber popular e transmitido por gerações familiares, onde predomina a crença de que as plantas podem ser tóxicas, mas que não apresentam contraindicações. Jucá (*Libidibia férrea* (Mart. ex Tul.) LPQueiroz (Fabaceae)) foi a planta mais indicada pelos vendedores para as afecções bucais. Independente da planta indicada, a casca foi a parte mais recomendada e o modo de utilização foi como bochecho ou chá. Os erveiros reconheceram a necessidade de uma capacitação para vendas com mais segurança.

Neste contexto, destaca-se a importância da capacitação dos erveiros, para associação do conhecimento tradicional ao científico, para que a população tenha acesso a produtos seguros e eficazes, na dosagem adequada e sem riscos de toxicidade ao organismo.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde. 60 p. 2006a. [\[Link\]](#).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS**. Brasília: Ministério da Saúde. 92 p. 2006b. [\[Link\]](#).
3. Brasil. **Decreto nº 5.813**, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília. 2006c. [\[Link\]](#).

4. Goés ACC, Silva LSL, Castro NJC (2019). Uso de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Rev Aten Saúde**. 2019; 17(59): 53-61. ISSN 2359-4330. [[CrossRef](#)].
5. Gonçalves RN, Gonçalves JRSN, Buffon MCM, Negrelle RRB, Albuquerque GSC. Práticas integrativas e complementares: inserção no contexto do ensino odontológico. **Rev ABENO**. 2018; 18(2): 114-123. ISSN 2595-0274. [[CrossRef](#)].
6. Evangelista SS, Sampaio FC, Parente RC, Bandeira, MFCL. Fitoterápicos na odontologia: estudo etnobotânico na cidade de Manaus. **Rev Bras PI Med**. 2013; 15(4): 513-519. ISSN 1516-0572. [[CrossRef](#)].
7. Aleluia CM, Procópio VC, Oliveira MTC, Furtado PGS, Giovannini JFG, Mendonça SMS. Fitoterápicos na odontologia. **Rev Odontol Univ Cid São Paulo**. 2015; 27(2): 126-134. ISSN 1983-5183. [[CrossRef](#)].
8. Francisco KSF. Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico. **Rev Saúde**. 2010; 4(1): 18-24. [[Link](#)].
9. Gadelha CS, Pinto-Júnior VM, Bezerra KKS, Pereira BBM, Maracajá PB. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Rev Verde Agroecol Des Sustent**. 2013; 8(5): 208-212. [[Link](#)].
10. Rodrigues TA, Leandro-Neto J, Carvalho TAR, Barbosa ME, Guedes JC, Carvalho AV. A valorização das plantas medicinais como alternativa à saúde: um estudo etnobotânico. **Rev Ibero-Am Ciên Amb**. 2020; 11(1): 411-428. ISSN 2179-6858. [[CrossRef](#)].
11. Sousa AA, Santos AKG, Rocha FDLJ. Plantas medicinais em enfermagem: os saberes populares e o conhecimento científico. **Ext Deb**. 2019; 3(1): 48-67. [[Link](#)].
12. Souza GFM, Silva MRA, Mota ET, Torre AM, Gomes JP. Plantas medicinais x raizeiros: Uso na odontologia. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac**. 2016; 16(3): 21-29. ISSN 1808-5210. [[Link](#)].
13. Antonio DM, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Rev Saúde Pú**. 2014; 48(3): 541-553. ISSN 1518-8787. [[CrossRef](#)].
14. França ISX, Alves SJ, Baptista RS, Britto VRS. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Rev Bras Enferm**. 2008; 61(2): 201-208. ISSN 0034-7167. [[CrossRef](#)].
15. Lanini J, Duarte-Almeida JM, Nappo S, Carlini EA. "O que vêm da terra não faz mal" - relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP. **Rev Bras Farmacogn**. 2009; 19(1A): 121-129. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)].
16. Reis IBM, Farias AL, Bollella AP, Silva HKM, Canuto MIC, Zambelli JC *et al*. Conhecimentos, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a fitoterapia em odontologia. **Rev Odontol UNESP**. 2014; 43(5): 319-325. ISSN 1807-2577. [[CrossRef](#)].
17. Dantas CFN, Ferreira RS. Os conhecimentos tradicionais dos(as) erveiros(as) da Feira do Ver-o-Peso (Belém, Pará, Brasil): um olhar sob a ótica da Ciência da Informação. **Perspect Ciên Inf**. 2013; 18(2): 105-125. ISSN 1981-5344. [[CrossRef](#)].
18. Souza LF, Dias RF, Guilherme FAG, Coelho CP. Plantas medicinais referenciadas por raizeiros no município de Jataí, estado de Goiás. **Rev Bras PI Med**. 2016; 18(2): 451-461. ISSN 1983-084X. [[CrossRef](#)].
19. Agbor MA, Naidoo S. Ethnomedicinal Plants Used by Traditional Healers to Treat Oral Health Problems in Cameroon. **Evid Based Complement Altern Med**. 2015; 1-8. [[CrossRef](#)] [[Pubmed](#)].
20. Bruning MCR, Mosegui GBG, Vianna CMM. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciên Saúde Colet**. 2012; 17(10): 2675-2685. ISSN 1413-8123. [[CrossRef](#)].

21. Lopes TC, Lima WC, Almeida JKD. Erveiros (as) do Ver-o-Peso, em Belém do Pará: um estudo etnográfico. **Rev África e Africanidade**. 2010; 3(9): 1-22. ISSN 1983-2354. [\[Link\]](#)
22. Badke MR, Budó ML, Silva FM, Ressel LB. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Esc Anna Nery**. 2011; 15(1): 132-139. ISSN 1414-8145. [\[CrossRef\]](#).
23. Gonçalves MMM, Cajaiba RL, Santos WB, Sousa ES, Martins JSC, Pereira KS *et al.* Estudo etnobotânico do conhecimento e uso de plantas medicinais em Santa Luzia, Maranhão, Brasil. **Rev Ibero-Am Ciênc Ambient**. 2018; 9(5): 12-21. ISSN 2179-6858. [\[CrossRef\]](#).
24. Nascimento VT, Lacerda EU, Melo JG, Lima CSA, Amorim ELC, Albuquerque UP. Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria recutita* L.). **Rev Bras PI Med**. 2005; 7(3): 56-64. ISSN 1983-084X. [\[Link\]](#).
25. Leal-Costa MV, Teodoro FS, Barbieri C, Santos LFU, Sousa AL. Avaliação da qualidade das plantas medicinais comercializadas no Mercado Municipal de Campos dos Goytacazes-RJ. **Rev Fitos**. 2018; 12(2): 127-134. ISSN 2446-4775. [\[CrossRef\]](#).
26. Arnous AH, Santos AS, Beininger RPC. Plantas medicinais de uso caseiro – conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. **Rev Esp Saúde**. 2005; 6(2): 1-6. ISSN 1517-7130. [\[Link\]](#).
27. Drozini RN, Zulin MJP, Casagrande L, Pereira AV. Breve revisão: Bioativos de *Libidibia Ferrea* e suas ações em odontologia. **Arq MUDI**. 2017; 21(1): 39-47. [\[Link\]](#).
28. Santos EB, Dantas GS, Santos HB, Melo-Diniz MFF, Sampaio FC. Estudo etnobotânico de plantas medicinais para problemas bucais no município de João Pessoa, Brasil. **Rev Bras Farmacogn**. 2009; 19(1b): 321-324. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#).
29. Medeiros DS, Almeida MAL, Limeira RRT, Santiago CRG, Araújo MRC, Oliveira-Júnior JK *et al.* Plantas medicinais utilizadas no tratamento de problemas bucais no estado da Paraíba, Brasil: uma revisão de literatura. **Arch Health Invest**. 2019; 8(9): 529-535. ISSN 2317-3009. [\[CrossRef\]](#).
30. Pieri FA, Mussi MC, Moreira MAC. Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. **Rev Bras PI Med**. 2009; 11(4): 465-472. ISSN 1516-0572. [\[CrossRef\]](#).
31. Scheffelmeier BB, Miasato JM, Vieira BAA. Fitoterápicos: uma possibilidade na clínica odontopediátrica. **Rev Odontol Univ Cid São Paulo**. 2018; 30(1): 77-82. ISSN 1983-5183. [\[CrossRef\]](#).
32. Conceição AKC, Lira AGS, Moreira OJM, Sousa LMR, Pereira HJM, Abreu VHR *et al.* Plantas medicinais: um saber tradicional como alternativa no processo de cura. **Rev Agrossistemas**. 2018; 10(2): 238-254. ISSN 2318-0188. [\[CrossRef\]](#).
33. Hong L, Guo Z, Huang K, Wei S, Liu B, Meng S, Long C. Ethnobotanical study on medicinal plants used by Maonan people in China. **J Ethnobiol Ethnomed**. 2015; 11(32): 1-35. [\[CrossRef\]](#) [\[Pubmed\]](#).

Histórico do artigo | Submissão: 20/11/2020 | Aceite: 22/02/2021 | Publicação: 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Emmi DT, Melo FOB, Araújo MVA. Saber popular e conhecimento científico na comercialização de plantas medicinais para saúde bucal. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 482-493. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1119>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Uso domiciliar de plantas medicinais por usuários dos serviços das Unidades Básicas de Saúde do município de Toledo, Paraná

Home use of medicinal plants by users of the Basic Health Units of the municipality of Toledo, Paraná

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1120>

Alencar, Queren Hapuque Oliveira¹; Oliveira, Dagna Karen¹; Santos, Mauricio Bedim dos¹; Manetti, Camila Lopes¹; Guevara, Fernanda Morinigo¹; Florêncio, Gabriela Rodrigues Moreira¹; Silva, Aline Daniel da¹; Buzin, Gabrielle¹; Souza, Luana Pacheco de¹; Souza, Isaque Donizett Silva de¹; Andrade, Sonia Mara¹; Ruths, Jéssica Cristina¹; Teixeira, Kádima Nayara^{1,2*}.

¹Universidade Federal do Paraná (UFPR), *campus* Toledo, Coordenação do Curso de Medicina Toledo - CMEDT, Rodovia PR 182, S/N, Km 320/321, CEP 85919-899, Toledo, PR, Brasil.

²Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor Palotina. Pós-Graduação Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM), Rua Pioneiro, 2153, Dallas, CEP 85950-000, Palotina, PR, Brasil.

*Correspondência: kadimateixeira@ufpr.br.

Resumo

O uso empírico das plantas medicinais é uma prática mundialmente disseminada, cuja finalidade baseia-se no alívio/cura de algumas enfermidades. Objetivou-se caracterizar o perfil epidemiológico do uso domiciliar dessas plantas, pelos usuários de sete Unidades Básicas de Saúde com equipe Estratégia Saúde da Família, no município de Toledo/Paraná. Para tanto, foi aplicado um questionário a 324 pessoas. A análise dos dados mostrou que 89,50% dos entrevistados faziam uso de plantas medicinais, destes, 91,38% do sexo feminino, 42% com idade entre 21 e 40 anos, 30% sem concluir o ensino fundamental e 45,48% com renda *per capita* entre 01 a 03 salários mínimos. As folhas foram as partes das plantas mais utilizadas (45,10%), o modo de preparo predominante foi o chá em infusão (30,86%) e 83,64% tiveram o conhecimento de utilização das plantas repassado por familiares. Foram registradas 1.082 citações de 120 espécies de plantas, 50% destas não possuem registro na Denominação Comum Brasileira da Agência de Vigilância Sanitária; entre elas encontram-se espécies cujo conhecimento de senso comum é tão difundido que remete à incredulidade de ausência de estudos científicos para o fim citado, conferindo a falsa ideia de ausência de risco à saúde.

Palavras-chave: Fitoterapia. Perfil epidemiológico. Unidades Básicas de Saúde. Fins terapêuticos.

Abstract

The empirical use of medicinal plants is worldwide widespread practice, whose purpose is based on the relief/cure of some diseases. The objective of this study was to characterize the epidemiological profile of the home use of these plants by users of seven Basic Health Units with a Family Health Strategy team in the city of Toledo/Paraná. A questionnaire was applied to 324 people and data analysis showed that 89.50% of the interviewees used medicinal plants, of which 91.38% were female, 42% aged between 21 and 40 years, 30% without completing elementary school and 45.48% with per capita income between 01 and 03 minimum wages. The leaves were the most used parts of the plants (45.10%), the predominant preparation mode was the tea in infusion (30.86%) and 83.64% were aware of the use of plants passed on by family members. A total of 1,082 citations of 120 plant species were recorded and 50% are not registered in the Brazilian Common Name of the Health Surveillance Agency; among them are species whose knowledge of commonsense is so widespread that it refers to the unbelief of lack of scientific studies for the aforementioned purpose, conferring the false idea of absence of health risk.

Keywords: Phytotherapy. Epidemiological profile. Basic Health Units. Therapeutic purposes.

Introdução

O uso de plantas com algum fim medicinal possui registro em diferentes épocas da humanidade, sendo utilizadas de forma empírica pelas mais diversas populações, tornando-se uma questão cultural que permanece até nos dias atuais^[1]. O uso de tais plantas é fundamentado no acúmulo de informações por sucessivas gerações que constituíram as bases para tratamento de diferentes doenças^[2].

As práticas de fitoterapia estão presentes no território brasileiro há muito tempo, ligadas à medicina popular e às práticas culturais ancestrais enraizadas em todas as regiões do país^[3]. Alguns eventos globais - Primeira Conferência Mundial sobre o Homem e o Meio Ambiente, coordenada pela Organização das Nações Unidas (ONU) e realizada na Suécia, em 1972, (Conferência de Estocolmo) e Conferência Internacional sobre Assistência Primária em Saúde, realizada em Alma-Ata no Cazaquistão, em 1978, pela Organização Mundial da Saúde da Organização das Nações Unidas (OMS/ONU) – inauguraram possibilidades de novos usos e sentidos à fitoterapia, os quais têm repercutido no Brasil, desde 1980, com a difusão das práticas de Medicina Tradicional e Medicina Complementar e Alternativa^[4,5].

Atualmente, a utilização de plantas medicinais e de fitoterápicos é uma prática mundialmente disseminada, sendo encorajada pela OMS, especialmente em países em desenvolvimento. No Brasil, em 2006, o Ministério da Saúde lançou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), oferecendo aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS), a fitoterapia^[6]. As diretrizes contempladas na PNPIC regulamentaram o uso de plantas medicinais e fitoterapia no SUS^[7].

Mesmo com o incentivo da indústria farmacêutica para a utilização de medicamentos industrializados, grande parte da população ainda faz uso de práticas terapêuticas no cuidado à saúde, como as plantas medicinais, utilizadas para aliviar ou mesmo curar algumas enfermidades. Isso pode ocorrer devido ao alto custo dos medicamentos industrializados ou, então, pelo fato de os usuários estarem buscando alternativas

que possuam menos efeitos colaterais para o tratamento de doenças^[8]. Segundo a OMS, 80% da população mundial utiliza a medicina tradicional como recurso para atender suas necessidades básicas de saúde.

Não se deve subestimar o conhecimento empírico, já que muitos dos conhecimentos atuais dos efeitos das espécies vegetais conhecidos são oriundos deste conhecimento^[9]. Entretanto, vale ressaltar que diversas plantas apresentam efeitos tóxicos, e que a falsa ideia de que tudo que é natural é inócuo, precisa ser revista e conscientizada pela equipe multidisciplinar de saúde, prevenindo assim, casos de intoxicação que podem levar ao óbito^[10].

Diante desse contexto, foi realizada uma pesquisa epidemiológica, no município de Toledo-PR, em parceria com Unidades Básicas de Saúde (UBS) com equipes de Estratégia Saúde da Família (ESF) ativa, para analisar o perfil epidemiológico de utilização de plantas medicinais, tendo em vista a importância do seu uso e possíveis riscos que dele possam decorrer.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo transversal e descritivo, com abordagem quantitativa. A pesquisa foi realizada no município de Toledo, localizado no oeste do estado do Paraná, composta por uma população superior a 140 mil habitantes, de acordo com o último censo demográfico de 2019^[11]. Os aspectos éticos da pesquisa foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos do Setor de Ciências da Saúde – Universidade Federal do Paraná (CAAE nº 31510520.6.0000.0102).

A coleta dos dados foi realizada em sete UBS-ESF por meio de um questionário semiestruturado, previamente validado, contendo 15 questões, sendo cinco destinadas ao perfil sociodemográfico de cada entrevistado e 10 questões sobre o uso de plantas medicinais. Nesse tipo de questionário o entrevistador é guiado por um roteiro e registra os achados. O questionário foi aplicado aos usuários dos serviços das UBS-ESF, maiores de 18 anos, após a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os achados foram compilados em planilhas eletrônicas, sistematizados e analisados por meio de estatística descritiva.

Resultados e Discussão

De um total de 324 entrevistados, 89,50% (290) afirmaram fazer uso das plantas medicinais como alternativa terapêutica. Dados semelhantes também foram relatados por estudo realizado em outras regiões do país, o qual evidenciou que a prática de medicina tradicional ocorre em mais de 80% da população, destacando que essa realidade decorre, possivelmente, do baixo custo, fácil acesso e pela crença que essa terapia seja inofensiva ao organismo^[12].

Esse estudo incluiu sete UBS-ESF pertencentes aos bairros Jardim Concórdia, Jardim Coopagro, Jardim Europa, Jardim Pancera, Jardim Panorama, Jardim São Francisco e Santa Clara. Dentre os indivíduos que utilizavam plantas medicinais 91,38% eram do sexo feminino. Pesquisas atuais confirmam o fato de o conhecimento sobre as plantas medicinais estar estreitamente relacionado à figura feminina, visto que, são o grupo mais preocupado com o cuidado da saúde, para isso buscam informações referentes às plantas medicinais com o objetivo de obter tratamentos caseiros para a prevenção e/ou melhora de doenças dos seus familiares^[13].

Apesar de a literatura corroborar a maior utilização de plantas medicinais pelo sexo feminino, o mesmo não foi observado em relação à idade dos usuários, as quais variaram de 18 a 80 anos, sendo a prevalência entre 21 e 40 anos (42%). Pesquisas apontam que o conhecimento e uso terapêutico de plantas medicinais é usual na população idosa^[14,15]. Em município do interior de São Paulo, 56% dos participantes de uma pesquisa sobre a temática, tinham entre 51 e 70 anos^[15]. Já em Hulha Negra, Rio Grande do Sul, 39,8% dos indivíduos que faziam uso de plantas medicinais tinham mais de 50 anos de idade^[14]. A divergência deste estudo e de estudos anteriores, em relação à idade, pode estar relacionada aos hábitos de vida da população em idade economicamente ativa que tem se tornado cada vez mais estressada e ansiosa devido à rotina e carga de trabalho diário; é possível que esses indivíduos estejam buscando um tratamento alternativo nas plantas medicinais.

Quanto ao nível de escolaridade, ocorreu um predomínio de indivíduos que não concluíram o ensino fundamental (30%) e, apenas, 13% possuía ensino superior completo. Já a renda pessoal de maior frequência entre os registros foi de 01 a 03 salários mínimos (45,48%) (**TABELA 1**). Dados apontados em outras pesquisas fortalecem os achados deste estudo e sugerem que poucos anos de estudo associados à renda per capita baixa, impulsionam, uma maior busca por formas alternativas de tratamento dos males^[16,17].

TABELA 1: Características sociodemográficas dos usuários de plantas medicinais de sete UBS-ESF de Toledo/PR.

Características	Frequência Absoluta	Frequência relativa
Sexo (N=290)		
Feminino	236	91,38%
Masculino	54	18,62%
Faixa etária (N=290)		
18 a 20 anos	6	2,07%
21 a 30 anos	61	21,03%
31 a 40 anos	63	21,72%
41 a 50 anos	44	15,17%
51 a 60 anos	58	20%
61 a 70 anos	36	12,41%
71 a 80 anos	22	7,46%
Escolaridade (N=290)		
Fundamental Incompleto	87	30%
Fundamental Completo	43	14,83%
Médio Incompleto	28	9,65%
Médio Completo	82	28,27%
Superior Incompleto	12	4,14%
Superior completo	36	12,41%
Mestrado Completo	1	0,34%
Pós-Doutorado Completo	1	0,34%
Renda/Salário Mínimo (N=290)		
Até 01	94	32,41%
De 01 a 03	133	45,86%
De 04 a 10	19	6,55%
Não Possui	44	15,17%

Em relação aos dados levantados, frente ao uso das plantas medicinais pelos indivíduos entrevistados, as folhas (45,10%) e as flores (12,29%) são as partes mais utilizadas, os demais componentes das plantas não chegaram a representar 3% das citações, individualmente. A possível preferência por folhas no emprego do preparo de medicamentos caseiros deve ser decorrente do fato de as folhas estarem disponíveis durante todas as estações do ano na grande maioria das plantas^[18].

Em relação ao modo de preparo, o chá de infusão (30,86%) é a técnica mais aplicada pelos usuários das UBS-ESF, seguida do chá em fervura (28,65%), macerado (2,96%) e *in natura* (1,20%). Uma parcela significativa dos entrevistados (36,32%) não informou o modo de preparo das plantas para ação terapêutica. O chá foi o principal modo de preparo referido pelos entrevistados, apesar de comum em diversas regiões do Brasil, essa prática não é indicada para qualquer parte da planta, uma vez que pode eliminar ou degradar os princípios ativos presentes, inativando seu efeito terapêutico ou tornando o chá nocivo à saúde^[19].

Quanto à aprendizagem do uso das plantas medicinais, de acordo com esta pesquisa, o conhecimento é transmitido principalmente pelos grupos familiares que totalizam 83,64% dos relatos (**TABELA 2**). Embora o uso de plantas para fins terapêuticos ainda seja uma cultura familiar, a OMS encoraja a prática da Medicina Tradicional de modo complementar no tratamento de doença, porém com instruções de uso e indicações repassadas por profissionais da saúde, uma vez que, quando comparado a medicamentos alopáticos, os remédios fitoterápicos possuem menor ocorrência de efeitos colaterais, baixo custo e maior adesão pela população^[20].

TABELA 2: Distribuição do uso das plantas medicinais conforme a parte da planta utilizada, modo de preparo e forma de aquisição do conhecimento terapêutico.

Características	Frequência absoluta (N=1.082)	Frequência relativa
Parte da planta utilizada		
Casca	7	0,64%
Caule	31	2,86%
Flor	133	12,29%
Folha	488	45,10%
Fruto	12	1,11%
Raiz	19	1,75%
Semente	27	2,49%
Planta inteira	8	0,74%
Não informado	360	32,27%
Modo de preparo		
Chá em infusão	334	30,86%
Chá em fervura	310	28,65%
Macerado	32	2,96%
<i>In natura</i>	13	1,20%
Não informado	393	36,32%
Quem ensinou a utilizar as plantas		
Família	905	83,64%
Vizinho/Conhecido	91	8,41%
UBS-ESF/Profissional de Saúde	27	2,50%
Internet/Livro	59	5,45%

As entrevistas dos 290 usuários de plantas medicinais registraram 1.082 citações de 120 espécies de plantas distintas, sendo possível o entrevistado citar mais de uma espécie de planta; dentre essas, 58 espécies não se encontram na última versão (2017) da Denominação Comum Brasileira (DCB) da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Do total de 120 espécies de plantas, 15 espécies foram mencionadas com maior frequência pelos entrevistados, totalizando assim, 71,44% das 1.082 citações (**FIGURA 1**). De acordo com uma análise feita no Dataplant, um banco de dados e amostras de plantas do Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas (<https://www.ceplamt.org.br/>), essas 15 espécies de plantas estão distribuídas em 10 famílias. Apesar de serem cultivadas no Brasil, nenhuma dessas espécies é endêmica do país; a maioria é endêmica dos continentes Asiático e Europeu (**FIGURA 2**).

A **TABELA 3** mostra essas 15 espécies com as respectivas finalidades de uso mencionadas nas entrevistas; a literatura mostra que tais plantas são bem conhecidas popularmente e são empregadas pela medicina tradicional, além de serem vastamente analisadas e divulgadas em estudos científicos^[12,13,18-22].

FIGURA 1: Plantas mais citadas pelos usuários das UBS-ESF de Toledo/PR.

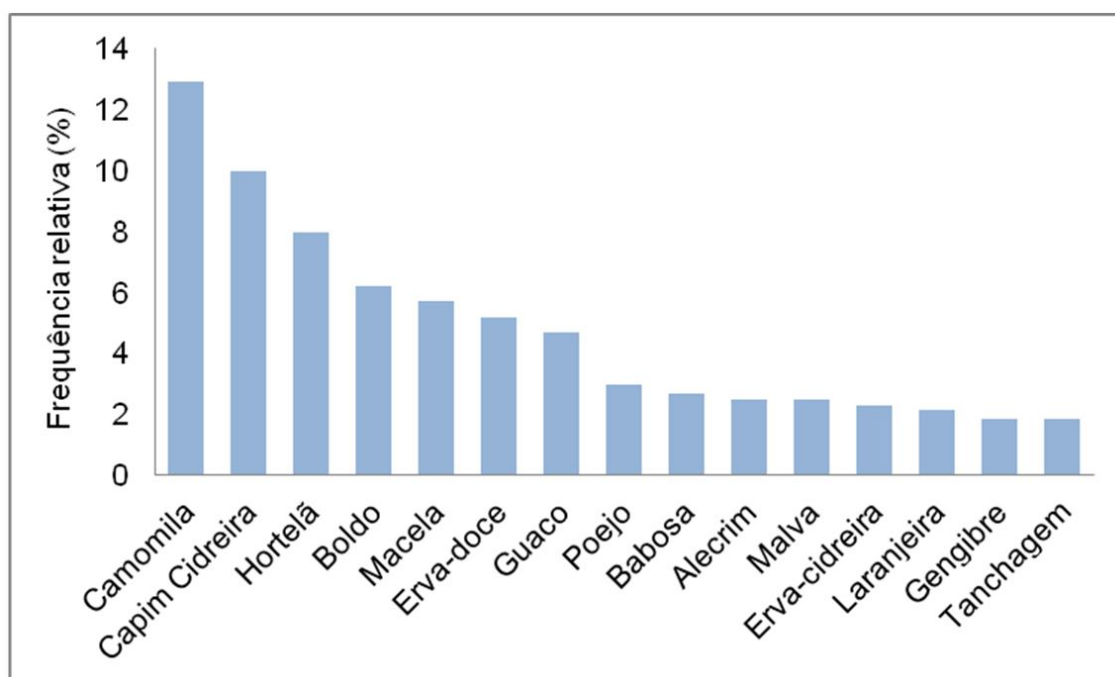


FIGURA 2: Distribuição das famílias das espécies de plantas mais citadas pelos usuários das UBS-ESF de Toledo/PR, de acordo com a localidade (continente).

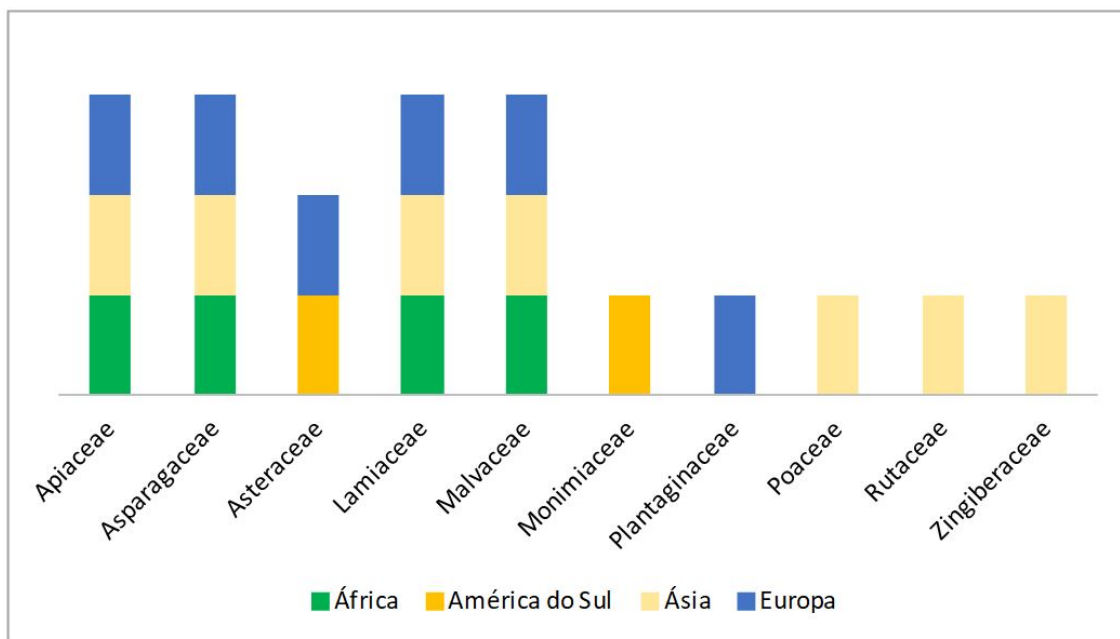


TABELA 3: Finalidade de uso terapêutico das espécies de plantas com maior frequência de citação.

Nome comum	Nome científico	Finalidade de uso
Camomila	<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Anti-inflamatório, antialérgico, antisséptico, diurético, calmante, dor tipo cólica, cefaleia e sintomas de menopausa.
Capim cidreira	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	Anti-hipertensivo, antitérmico, anti-inflamatório, analgésico, calmante, vermífugo, resfriado, dor no estômago e amamentação.
Hortelã	<i>Mentha spicata</i> L.	Anti-hipertensivo, antitérmico, calmante, vermífugo, descongestionante, desintoxicação, resfriado, dores no estômago, enxaqueca e flatulência.
Boldo	<i>Peumus boldus</i> M.	Infecção digestiva, dor no estômago, cefaleia, doenças no fígado, bronquite, diarreia, enjoo, tosse e enxaqueca.
Macela	<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC.	Anti-inflamatório, desintoxicação, calmante, dor no estômago, doenças do fígado, bronquite, enxaqueca, resfriado e vômito.
Erva-doce	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Anti-hipertensivo, antitérmico, vermífugo, calmante, analgésico, dor tipo cólica, flatulência, constipação, amamentação, enxaqueca, queimaduras, resfriado e emagrecedor.
Guaco	<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	Tosse, resfriado, descongestionante nasal, diabetes melito, bronquite, infecção de garganta e doença renal.
Poejo	<i>Mentha pulegium</i> L.	Antibacteriano, antifúngico, antitussígeno, antisséptico, antitérmico, flatulência, cólica intestinal, vermífugo, dispepsia, calmante, contração uterina, resfriado, cólicas de bebês, dor de garganta, dores no estômago.

Babosa	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.	Cicatrizante, constipação, anti-inflamatório, cicatrizante, antitussígeno, tratamento de hemorroidas, queimaduras, desintoxicante, câncer e dores no estômago.
Alecrim	<i>Salvia rosmarinus</i> Spenn.	Anti-Hipertensivo, calmante, mal estar geral, enxaqueca, fortificação dos ossos, labirintite e cicatrizante.
Malva	<i>Malva sylvestris</i> L.	Anti-inflamatório, antitussígeno, cicatrizante, dores no estômago, dor tipo cólica e doenças renais.
Laranjeira	<i>Citrus x sinensis</i> (L.) Osbeck	Antitérmico e resfriado.
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Antialérgico e resfriado.
Tanchagem	<i>Plantago major</i> L.	Infecção urinária, diarreia e doenças renais.
Erva-cidreira	<i>Melissa officinalis</i> L.	Anti-hipertensivo, antitussígeno, cefaleia e resfriado.

Dentre as 120 espécies de plantas, a Quebra-pedra, Penicilina vegetal, Espinheira santa, Manjerona, Artemísia e Limoeiro, em termos de frequência de citação, seguem posteriormente às 15 espécies mais citadas.

A espécie conhecida popularmente como Quebra-pedra, de nome científico *Phyllanthus niruri* L., pertence à família *Phyllanthaceae*. Esta planta tem sido usada pelos entrevistados com fins de tratamento de infecção urinária e cálculos renais. Estudos científicos recentes mostram a eficiência do uso de *P. niruri* L. como antiurolítico, uma vez que foi observada a capacidade de dissolução de cálculos na urina^[23,24], modifica a textura e a forma dos cálculos para uma conformação mais suave e fácil de ser eliminada^[25], normaliza os valores de oxalato de cálcio em pacientes com hiperoxalúria^[26,27] e inibe formação de cristais evitando a formação de cálculos urinários^[28,29]. Logo, existe uma relação plausível do uso dessa planta para o fim citado.

A eficácia da planta Quebra-pedra, também foi comprovada cientificamente no combate a uropatógenos em experimentos de antibiograma^[30,31]. Estudos mostraram eficiência do extrato de *P. niruri* L. no combate a bactérias *Escherichia coli*, o principal agente etiológico de infecções do trato urinário^[31]. A atividade antibacteriana de *P. niruri* L. também foi observada contra as bactérias *Mycoplasma genitalium* e *Staphylococcus aureus*^[32].

A Penicilina vegetal (*Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze, *Amaranthaceae*) é utilizada pelos usuários das UBS-ESF como anti-inflamatório, antitussígeno, antigripal, antibiótico e cicatrizante. Apesar de conhecida popularmente como "penicilina", um antibiótico ativo do grupo β -lactâmicos, a planta não dispõe de atividade antibacteriana *in vitro* contra cepas bacterianas^[32]. Entretanto, o extrato de *A. brasiliana* (L.) Kuntze associado à gentamicina apresenta sinergismo no combate às bactérias *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, assim como atividade anti-inflamatória^[33]. O potencial anti-inflamatório, também foi evidenciado nos estudos realizados por Alencar Filho *et al.*^[34], que indicaram a presença de flavonoides nessa planta, compostos antioxidantes e anti-inflamatórios, assim como os estudos de Formagio *et al.*^[35] com extrato aquoso das folhas de *A. brasiliana* (L.) Kuntze que sugerem presença de potencial anti-inflamatório em experimentos *in vivo* realizados com ratos Wistar.

A planta também apresenta potencial cicatrizante de feridas em ratos da linhagem Sprague Dawley^[36]. A atividade cicatricial da Penicilina vegetal foi igualmente evidenciada no uso de pomada a base do extrato metanólico de *A. brasiliiana* (L.) Kuntze quando utilizada em feridas de ratos provocada por queimaduras^[37]. Contudo, nenhum estudo foi encontrado visando o uso de *A. brasiliiana* (L.) Kuntze com fins antitussígeno e antigripal.

A espécie conhecida como Manjerona (*Origanum majorana* L.), pertencente à família Lamiaceae, é utilizada pelos participantes do estudo como antitérmico, calmante, dor tipo cólica, resfriado e enxaqueca. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego evidenciou que creme sem perfume a base de óleos essenciais de manjerona, lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill.) e sálvia (*Salvia sclarea* L.) promove alívio da dor provocada pela dismenorreia primária^[38]. O óleo essencial de *Origanum majorana* aumentou o efeito ansiolítico em pacientes portadores de bruxismo^[39]. Os resultados levantados por Erenler *et al.*^[40] mostraram que o extrato de *O. majorana* L. exibiram atividades antioxidantes significativas. Assim como os estudos de Villalva *et al.*^[41] que evidenciaram potencial inibidor significativo da secreção de TNF- α , IL-1 β e IL-6, em um modelo de monócitos THP-1 humano, apresentando assim um papel importante nas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Já estudos para as indicações como antitérmico, para tratamento de resfriado e enxaqueca (analgésico) não foram encontrados na literatura.

A planta Artemísia de nome científico *Artemisia absinthium* L., da família Asteraceae, conforme os indivíduos entrevistados tem seu uso voltado ao combate das dores tipo cólica. Estudos duplo-cegos realizados em humanos com o medicamento Lomatrol (constituído por extratos dos frutos de *Carum carvi* L. e *Foeniculum vulgare* Mill., folhas de *Menta x piperita* L. e a erva *A. absinthium* L.) teve boa resposta no tratamento como analgésico em queixas de desconforto abdominal^[42]. Em estudos com humanos com osteoartrite no joelho, Basiri *et al.*^[43] obtiveram efeitos benéficos de analgesia com aplicação de pomada de *A. absinthium* L.

A espécie habitualmente conhecida como Espinheira-santa cujo nome científico é *Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch., pertencente à família Celastraceae é empregada no tratamento caseiro de dores estomacais pelos usuários das UBS-ESF de Toledo. Da Silva *et al.*^[44] realizaram estudos com ratos para investigar a cicatrização de úlceras, obtendo-se resultados favoráveis no quesito de proteção da mucosa gástrica. Desse modo, esse dado promove embasamento científico para a indicação popular. Tabach *et al.*^[45] realizaram experimentos em ratos Wistar, camundongos albinos e cães Beagle, mostrando uma clara atividade anti ulcerativa com as folhas de Espinheira Santa, do mesmo modo Souza-Formigoni *et al.*^[46] também obtiveram esses resultados *in vitro*. Seguindo com estudos no trato digestivo, Baggio *et al.*^[47] obtiveram potencial, em estudos com camundongos Swiss, no tratamento do distúrbio da motilidade gastrointestinal, Jorge *et al.*^[48] analisaram atividade antiulcerogênica e anti-inflamatória em pesquisas realizadas com ratos Wistar e camundongos Swiss. Já estudos de Crestani *et al.*^[49] obtiveram potente efeito hipotensor em ratos Wistar.

O limão, fruto da planta denominada de limoeiro, cujo nome científico é *Citrus limon* (L.) Osbeck, pertencente à família Rutacea, é rotineiramente usado para tratamento de gripe pelos toledanos. Estudos demonstrando atividade antioxidante do limão foram realizados por Makni *et al.*^[50] *in vitro* e por Hsouna *et al.*^[51] que além do efeito antioxidante também sugeriram efeito antimicrobiano *in vitro* e por Campêlo *et al.*^[52] que demonstraram a mesma atividade antioxidante porém no hipocampo de camundongos machos Swiss. O limão é rico em vitamina C e tem sido testado experimentalmente como antioxidante e coadjuvante na

redução da produção de vírus no organismo, logo que, interfere na interação célula-vírus. No ponto de vista clínico, parece desenvolver uma função protetora durante a resposta imunológica e evitar algumas doenças virais, como a gripe [53].

Apesar de algumas espécies de plantas citadas pela população em análise apresentar dados científicos que sustentem sua utilização para determinado fim terapêutico, 58 espécies não se encontram na última versão (2017) da DCB-ANVISA. Isso representa 48% do total de espécies citadas e algumas delas estão entre aquelas com maior frequência de citação, como o Poejo. A ausência da planta na DCB é um indicativo de que não existem estudos científicos suficientes para sugerir ou comprovar determinada ação terapêutica. Deste modo, efeitos adversos e intoxicação não podem ser descartados.

Conclusão

O estudo indica que o hábito de utilização de plantas para fins terapêuticos é repassado de indivíduo para indivíduos, principalmente entre aqueles com vínculo de parentesco, por conhecimento de senso comum sem que haja uma busca por informações científicas. A maioria dos usuários de plantas medicinais, neste estudo, não pertence à classe idosa (acima de 60), sugerindo uma mudança em relação ao que comumente se espera como padrão. A transferência de conhecimento da utilização das plantas por senso comum pode, algumas vezes, apresentar respaldo científico; entretanto, muitas espécies são utilizadas sem comprovação de eficácia ou isenção de uma possível toxicidade, podendo colocar em risco a saúde do usuário.

Referências

1. Nóbrega JS, Silva FA, Barroso RF, Crispim DL, Oliveira CJA. Avaliação do conhecimento etnobotânico e popular sobre o uso de plantas medicinais junto a alunos de graduação. **Rev Bras Gestão Amb.** 2017; 11(1): 07-13. ISSN 2317-3122.
2. Haraguchi LMM, Sañudo A, Rodrigues E, Cervigni HC. Impact of the Training of Professionals from São Paulo Public Health System in Phytotherapy Practice. **Rev Bras Educ Méd.** 2020; 44(1): 1-10. ISSN 1981-5271. [[CrossRef](#)].
3. Ribeiro LHL. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciêñ Saúde Col.** 2019; 24(5): 1733-1742. ISSN 1678-4561. [[CrossRef](#)].
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: PNPIC-SUS.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
5. Santos RL, Guimaraes GP, Nobre MSC, Portela AS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev Bras PI Med.** 2011; 13(4): 486-91. ISSN 516-0572. [[CrossRef](#)].
6. Mattos G, Camargo A, Sousa CA, Zeni ALB. Medicinal plants and herbal medicines in Primary Health Care: the perception of the professionals. **Ciêñ Saúde Colet.** 2018; 23(11): 3735-3744. ISSN 1678-4561. [[CrossRef](#)].
7. Borges FV, Sales MDC. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde. **Rev Pensar Acad.** 2018; 16(1): 13-27. ISSN 1808-6136.

8. Badke MR, Somavilla CA, Heisler EV, Andrade A, Budó MLD, Garlet TMB. Saber popular: Uso de plantas medicinais como forma terapêutica no cuidado à saúde. **Rev Enferm UFSM**. 2016; 6(2): 225-234. ISSN 2179-7692. [[CrossRef](#)].
9. Santos RL, Guimaraes GP, Nobre MSC, Portelas AS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev Bras PI Med**. 2011; 13(4): 486-91. ISSN 1516-0572. [[CrossRef](#)].
10. Oliveira VB, Mezzomo TR, Moraes EF. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de Unidades Básicas de Saúde na Região de Colombo, PR. **Rev Bras Ciên Saúde**. 2018; 22(1): 57-64. ISSN 1415-2177. [[CrossRef](#)].
11. Brasil. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico: resultados preliminares – Toledo/Pr**. Rio de Janeiro; 2020.
12. Ramos ES, Ramos JHO, Damascena RS. Avaliação do uso de Plantas Medicinais para o tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica entre os usuários de uma Unidade Básica de Saúde. **Id on Line Rev Multid Psicol**. 2019; 13(48): 651-661. ISSN 1981-1179. [[CrossRef](#)].
13. Neri GF, Oliveira TL, Oliveira VJS, Brito NM. Uso de Plantas Medicinais nas Unidades de Saúde da Família do Alto Sobradinho e Cocão do Município de Santo Antônio de Jesus-BA. **Ens Ciên**. 2018; 22(1): 58-62. ISSN 1415-6938. [[CrossRef](#)].
14. Brião D, Artifo LL, Lima LFP, Menezes APS. Utilização de plantas medicinais em um município inserido no bioma pampa brasileiro. **Rev Univ Vale Rio Verde**. 2016; 14(2): 206-219. ISSN 2236-5362. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
15. Alcantara RGL, Joaquim RHVT, Sampaio SF. Plantas medicinais: o conhecimento e uso popular. **Rev APS**. 2015; 18(4): 470-482. ISSN 1809-8363. [[Link](#)].
16. Lima DF, Pereira DL, Francisco FF, Reis C, Lima VS, Cavalcanti PP. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de duas unidades básicas de saúde. **Rev Rene**. 2014; 15(3): 383-390. ISSN 2175-6783. [[CrossRef](#)].
17. Virgínio TB, Castro KS, Lima ALA, Rocha JV, Bonfim IM, Campos AR. Utilização de Plantas Medicinais por Pacientes Hipertensos e Diabéticos: Estudo Transversal no Nordeste Brasileiro. **Rev Bras Promo Saúde**, 2018; 31(4): 1-10. ISSN 1806-1230. [[CrossRef](#)].
18. Santos ABN, Araujo MP, Sousa RS, Lemos JR. Plantas medicinais conhecidas na zona urbana de Cajueiro da Praia, Piauí, Nordeste do Brasil. **Rev Bras PI Med**. 2016; 18(2): 442-450. ISSN 1983-084X. [[CrossRef](#)].
19. Motta AO, Lima DCS, Vale CR. Levantamento do uso de plantas medicinais em um centro de educação infantil em Goiânia – GO. **Rev Univ Vale Rio Verde**. 2016; 14(1): 629-646. ISSN 1517-0276. [[CrossRef](#)].
20. Campos AMP, Magalhães ARS, Silva MCP, Freitas TA, Pessoa CV. Uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos: revisão de literatura. **Mostra Científica de Farmácia**. 19; 6(1). ISSN 2358-9124.
21. Baracho NCV, Silva LUMA, Alves LJ, Braga LTP, Carneiro MFS, Siqueira MTG. O uso de plantas medicinais como tratamento alternativo no bairro Jardim das Colinas, Itajubá, MG, Brasil. **Rev Méd Minas Gerais**. 2016; 16(2): 88-91. ISSN 2238-3182.
22. Nedopetalski PF, Krupek RA. O uso de plantas medicinais pela população de União da Vitória – PR: O saber popular confrontado pelo conhecimento científico. **Arq Mudi**. 2020; 24(1): 50-67. ISSN 1980-959X. [[CrossRef](#)].
23. Kasote DM, Jagtap SD, Thapa D, Khyade MS, Russell WR. Herbal remedies for urinary stones used in India and China: A review. **J Ethnopharmacol**. 2017; 203(S.I.): 55-68. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].

24. Dhawan S e Olweny EO. *Phyllanthus niruri* (stone breaker) herbal therapy for kidney stones; a systematic review and meta-analysis of clinical efficacy, and Google Trends analysis of public interest. **The Canad J Urol**. 2020; 27(2): 10162-10166. ISSN 1195-9479. [[PubMed](#)].
25. Barros ME, Lima R, Mercuri LP, Matos JR, Schor N, Boim MA. Effect of extract of *Phyllanthus niruri* on crystal deposition in experimental urolithiasis. **Urol Res**. 2006; 34 (S.I.): 351-357. ISSN 0300-5623. [[CrossRef](#)].
26. Pucci ND, Marchini GS, Mazzucchi E, Reis ST, Srougi M, Evazian D *et al*. Effect of *Phyllanthus niruri* on metabolic parameters of patients with kidney stone: a perspective for disease prevention. **Inter Braz J Urol**. 2018; 44(4): 758-764. ISSN 1677-6119. [[CrossRef](#)].
27. Nishiura JL, Campos AH, Boim MA, Heilberg IP, Schor N. *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. **Urol Res**. 2004; 32(S.I.): 362-366. ISSN 0300-5623. [[CrossRef](#)].
28. Boim MA, Heilberg IP, Schor N. *Phyllanthus niruri* as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. **Inter Braz J Urol**. 2010; 36(6): 657-664. ISSN 1677-5538. [[CrossRef](#)].
29. Freitas AM, Schor N, Boim MA. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and others factors associated with renal stone formation. **BJUI Inter**. 2002; 89(9): 829-834. ISSN 1464-410X. [[CrossRef](#)].
30. Narayanan AS, Raja SSS, Ponmurugan K, Kandekar SC, Natarajaseenivasan K, Maripandi A *et al*. Antibacterial activity of selected medicinal plants against multiple antibiotic resistant uropathogens: a study from Kolli Hills, Tamil Nadu, India. **Benef Microbes**. 2011; 2(3): 235-243. ISSN 1876-2891. [[CrossRef](#)].
31. Queiroga, GMT. **Plantas medicinais e fitoterápicos como alternativa terapêutica às infecções urinárias: um diagnóstico dessa realidade na saúde pública de Mossoró**. Mossoró. 2015. 121fs. Dissertação de Mestrado. [Programa de Pós- Graduação em Estratégias sustentáveis de desenvolvimento do Semiárido] - Universidade Federal Rural do Semi-Árido. Mossoró. RN. 2015.
32. Spézia FP, Silbert D, Tenfen A, Cordova CMM, Alverton MD, Guedes A. Avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais de uso popular: *Alternanthera brasiliana* (penicilina), *Plantago major* (tansagem), *Arctostaphylos uva-ursi* (uva-ursi) e *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra). **Rev Pan-Amazôn Saúde**. 2020; 11: 11-11. ISSN 2176-6223 [[CrossRef](#)].
33. Coutinho HDM, Oliveira-Tintino CDM, Tintino SR, Pereira RLS, Freitas TS, Silva MAP *et al*. Toxicity against *Drosophila melanogaster* and antiedematogenic and antimicrobial activities of *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze (Amaranthaceae). **Environ Sci Pollut Res**. 2018; 25(11): 10353-10361. ISSN 1614-7499. [[CrossRef](#)].
34. Alencar Filho JMT, Teixeira HAP, Sampaio PA, Pereira ECV, Amariz IA, Neto PJR *et al*. Phytochemical analysis in *Alternanthera brasiliana* by LC- MS/MS and GC-MS. **Nat Prod Letters**. 2019; 4(3): 429-433. ISSN 1057-5634. [[CrossRef](#)].
35. Formagio ELP, Mendel MT, Fracasso R, Knobloch JG, Teixeira PW, Kehl L *et al*. Evaluation of the pharmacological activity of the *Alternanthera brasiliana* aqueous extract. **Pharm Biol**. 2012; 50(11): 1442-1447. ISSN 1388-0209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
36. Barua CC, Begum SA, Sarma DK, Pathak DC, Borah RS. Healing efficacy of methanol extract of leaves of *Alternanthera brasiliana* Kuntze in aged wound model. **J Basic Clin Pharm**. 2012 Sep; 3(4): 341-5. ISSN 0976-0105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
37. Barua CC, Talukdar A, Begum SA, Buragohain B, Roy JD, Pathak DC *et al*. Effect of *Alternanthera brasiliana* (L) Kuntze on healing of dermal burn wound. **Indian J Exp Biol**. 2012; 50(1): 56-60. ISSN 0975-1009. PMID: 22279942. [[PubMed](#)].

38. Ou MC, Hsu T, Lai AC, Lin Y, Lin C. Pain relief assessment by aromatic essential oil massage on outpatients with primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. **J Obst Gynaecol Res.** 2012; 38(5): 817-822. ISSN 1447-0756. [[CrossRef](#)].
39. Merino JJ, Parmigiani-Izquierdo JM, López-Oliva ME, Cabanã-Muñoz ME. *Origanum majorana* Essential Oil Inhalation during Neurofeedback Training Reduces Saliva Myeloperoxidase Activity at Session-1 in Bruxistic Patients. **J Clin Med.** 2019; 8(2): 158. ISSN 2077-0383. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
40. Erenler R, Sen O, Aksit H, Demirtas I, Yaglioglu AS, Elmastas M *et al*. Isolation and identification of chemical constituents from *Origanum majorana* and investigation of antiproliferative and antioxidant activities. **J Sci Food Agri.** 2016; 96(3): 822-836. ISSN 1097-0010. [[CrossRef](#)].
41. Villalva M, Jaime L, Aguado E, Nieto JA, Reglero GJ, Santoyo S. Anti-inflammatory and antioxidant activities from the basolateral fraction of Caco-2 cells exposed to a rosmarinic acid enriched extract. **J Agri Food Chem.** 2018; 66(5): 1167-1174. ISSN 1520-5118. [[CrossRef](#)].
42. Westphal J, Horning M, Leonhardt K. Phytotherapy in functional upper abdominal complaints Results of a clinical study with a preparation of several plants. **Phytomedicine.** 1996; 2(4): 285-291. ISSN 0944-7113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
43. Basiri Z, Zeraati F, Esna-Ashari F, Mohammadi F, Razzaghi K, Araghchian M *et al*. Topical effects of *Artemisia absinthium* Ointment and liniment in comparison with piroxicam gel in patients with knee joint osteoarthritis: a randomized double-blind controlled trial. **Iran J Med Sci.** 2017; 42(6): 524. ISSN 1735-3688. [[PubMed](#)].
44. Da Silva LM, Boeing T, Somensi LB, Cury BJ, Steimbach VMB, Silveria ACO *et al*. Evidence of gastric ulcer healing activity of *Maytenus robusta* Reissek: *In vitro* and *in vivo* studies. **J Ethnopharmacol.** 2015; 175: 75-85. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].
45. Tabach R, Duarte-Almeida JM, Carlini EA. Pharmacological and toxicological study of *Maytenus ilicifolia* leaf extract. part I—preclinical studies. **Phytother Res.** 2017; 31(6): 915-920. ISSN 1099-1573. [[CrossRef](#)].
46. Souza-Formigoni MAO, Oliveira MGM, Monteiro MG, Silveira-Filho NG, Braz S, Carlini EA. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **J Ethnopharmacol.** 1991; 34(1): 21-27. ISSN 1872-7573. [[CrossRef](#)].
47. Baggio CH, Freitas CS, Mayer B, Dos Santos AC, Twardowschy A, Potrich FB *et al*. Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. **J Ethnopharmacol.** 2009; 123(3): 385-391. ISSN 1872-7573. [[CrossRef](#)].
48. Jorge RM, Leite JPV, Oliveira AB, Tagliati CA. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **J Ethnopharmacol.** 2004; 94(1): 93-100. ISSN 1872-7573. [[CrossRef](#)].
49. Crestani S, Rattmann YD, Cipriani TR, Souza LM, Iacomini M, Kassuya CAL *et al*. A potent and nitric oxide-dependent hypotensive effect induced in rats by semi-purified fractions from *Maytenus ilicifolia*. **Vasc Pharmacol.** 2009; 51(1): 57-63. ISSN 1879-3649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
50. Makni M, Jemai R, Kriaa W, Chtourou Y, Fetoui H. *Citrus limon* from Tunisia: Phytochemical and Physicochemical properties and biological activities. **BioMed Res Inter.** 2018. ISSN 2314-6141. [[CrossRef](#)].
51. Hsouna AB, Halima NB, Smaoui S, Hamdi N. *Citrus lemon* essential oil: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated in minced beef meat. **Lipids Health Dis.** 2017; 16(1): 146. ISSN 1476-511X. [[CrossRef](#)].
52. Campêlo LML, Gonçalves FCM, Feitosa CM, Freitas R. Antioxidant activity of *Citrus limon* essential oil in mouse hippocampus. **Pharm Biol.** 2011; 49(7): 709-715. ISSN 1744-5116. [[CrossRef](#)].

53. Aranha FQ, Barros ZF, Moura LSA, Gonçalves MCR, Barros JC, Metri JC *et al*. O papel da vitamina C sobre as alterações orgânicas no idoso. **Rev Nutr.** Campinas. 2000; 13(2): 89-97. INSS 1415-5273. [[CrossRef](#)].

Histórico do artigo | **Submissão:** 21/11/2020 | **Aceite:** 20/05/2021 | **Publicação:** 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Alencar QHO, Oliveira DK, Santos MB, Manetti CL *et al*. Uso domiciliar de plantas medicinais por usuários dos serviços das Unidades Básicas de Saúde do município de Toledo, Paraná. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 494-507. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1120>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



***Arctium lappa* L. (Asteraceae): uma terapêutica promissora contra a Covid-19**

Arctium lappa L. (Asteraceae): a promising therapy against Covid-19

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1242>

Repolês, Lorena Cotta^{1*}; Rodrigues, Bruna Soares de Souza Lima¹.

¹Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Escola de Medicina, Rua G, 205, Paraíso, CEP 35430-324. Ponte Nova, MG, Brasil.

*Correspondência: lorenarepoles@gmail.com.

Resumo

A etiologia da Covid-19 foi identificada pelos cientistas em janeiro de 2020, após ocorrência de casos de pneumonia, na China, em dezembro de 2019. Considerada um enigma para a medicina e um desafio mundial para a saúde pública, a doença apresenta alta velocidade de transmissão. As infecções podem cursar assintomáticas, ou com sintomatologia variável, podendo em casos graves, evoluir para o óbito. Na fase hospitalar, o remdesivir intravenoso e a dexametasona oral ou intravenosa apresentaram resultados positivos, porém não há evidências científicas acerca de um tratamento específico e validado na fase precoce. A bardana (*Arctium lappa* Linne) apresenta ações relacionadas à inibição da replicação viral, ação antioxidante, modulação de citocinas importantes como o TNF- α , IL-6, IL-1 β , e IL-10 e inibição da ativação da via NF- κ B; que poderiam favorecer uma resposta inflamatória equilibrada. Realizou-se revisão bibliográfica do tipo integrativa no banco de dados da plataforma PubMed[®] (Public/Publisher Medline) utilizando-se o descritor *Arctium lappa*, no período de 2005 a 2021. Resultou-se, em 29 artigos, os efeitos anti-inflamatórios, antivirais, imunomoduladores e/ou antioxidantes da arctigenina e arctina, presentes nessa planta. Esses achados apontam para a possibilidade de utilização terapêutica desses compostos, na fase sintomatológica inicial da Covid-19, considerando a fisiopatologia da doença.

Palavras-chave: *Arctium lappa*. Covid-19. Imunomodulador. Antiviral. Anti-inflamatória. Antioxidante.

Abstract

The Covid-19 etiology was identified by scientists in January 2020 after pneumonia cases occurred in China in December 2019. Considered a puzzle for medicine and a worldwide challenge to public health, the disease presents a high transmission speed. Infections may be asymptomatic, or with variable symptomatology, and may in severe cases progress to death. In the hospital phase, intravenous remdesivir and dexamethasone oral or intravenous showed positive results, but there is no scientific evidence about a specific treatment validated at the early stage. The bardana (*Arctium lappa* Linne) presents actions related to the inhibition of viral replication, antioxidant action, modulation of important cytokines such as TNF- α , IL-6, IL-1 β , and IL-10 and inhibition of NF- κ B pathway activation; which could favor a balanced inflammatory response. An integrative

literature review was carried out in the Database of PubMed® (Public/Publisher Medline) using the descriptor *Arctium lappa*, from 2005 to 2021. It resulted, in 29 articles, the anti-inflammatory, antiviral, immunomodulatory and/or antioxidant effects of arctigenin and arctiin, present in this plant. These findings point to the possibility of therapeutic use of these compounds, in the initial symptomatological phase of Covid-19, considering the pathophysiology of the disease.

Keywords: *Arctium lappa*. Covid-19. Immunomodulator. Antiviral. Anti-inflammatory. Antioxidant.

Introdução

Na China, em dezembro de 2019, foram diagnosticados quadros de pneumonia, cuja etiologia foi identificada apenas em janeiro de 2020; quando as infecções foram associadas ao novo coronavírus, um agente zoonótico. Desde então o mundo tem sido acometido com repercussões de natureza biomédica e epidemiológica, além de impactos significativos nos âmbitos: social, político, econômico e cultural^[1].

Designada pelos cientistas de COVID-19, a doença é causada pelo beta coronavírus SARS-Cov-2, e a transmissão ocorre a partir de hospedeiros infectados para outros seres humanos. Neste, o contágio ocorre a partir de gotículas respiratórias contaminadas com o vírus em contato com a conjuntiva, mucosa nasal, boca ou material fecal^[2].

A doença é caracterizada como um verdadeiro enigma pela medicina e tem sido vista como um desafio mundial para saúde pública. Cabe ressaltar que as complicações clínicas relacionadas à infecção pelo SARS-Cov-2 são diversas e que o coeficiente de mortalidade mundial para a doença é de 324,0 óbitos por um milhão de habitantes. No Brasil, localizado na posição 19ª do ranking mundial, esse índice foi de 1.200,5 óbitos e por milhão de habitantes, em 27 de fevereiro de 2021^[3].

Considerando as propriedades básicas de um vírus e o fato de serem, obrigatoriamente, intracelulares, é sabido sobre o envolvimento de moléculas do patógeno e da célula hospedeira no processo de reconhecimento e internalização. No caso do SARS-Cov-2, um vírus de RNA não segmentado e envelopado pertencente à família Coronaviridae, a proteína Spike, presente na superfície do capsídeo viral, se liga à Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II) nas células alveolares tipo II permitindo a união das membranas celular e viral, de modo que o RNA viral do patógeno é adicionado ao citoplasma da célula hospedeira, iniciando a partir desse momento a replicação do seu material genético, com posterior liberação dos fragmentos virais recém-sintetizados^[4].

As manifestações clínicas são variáveis e os sintomas como febre ($\geq 37,8$ °C), tosse, fadiga, dispneia, mal-estar e mialgia, sintomas respiratórios do trato superior e sintomas gastrointestinais são os mais prevalentes, sendo o diagnóstico inicial caracterizado com uma síndrome gripal. Também são evidenciados infiltrados bilaterais no exame de imagem do tórax e linfopenia no hemograma. Algumas condições como gravidez, adultos com idade acima de 60 anos, crianças inferiores a 5 anos, população indígena aldeada ou com dificuldade de acesso, indivíduos em idade inferior a 19 anos em uso de ácido acetil salicílico, indivíduos com pneumopatias, pacientes com tuberculose de todas as formas e cardiovasculopatias são mais propensos a desenvolverem complicações da síndrome gripal e evoluírem para gravidade. Dentre estas citam-se a saturação de SpO₂ < que 95% (ar ambiente), sinais de desconforto respiratório ou elevação da frequência respiratória (de acordo com a idade), prejuízo das condições clínicas da doença de base,

hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente e indivíduo, em qualquer faixa etária, com quadro de insuficiência respiratória aguda durante o período sazonal^[5]. Estabelecida a infecção, a evolução clínica pode apresentar um espectro bastante variável, com indivíduos assintomáticos, com sintomatologia leve ou grave e até mesmo evolução para o óbito. Considerando os pacientes sintomáticos, estima-se que 10 a 15% evoluam para casos graves, e que, aproximadamente, 15 a 20% progridam para o estado crítico, necessitando de cuidados hospitalares em unidades de terapia intensiva (UTI)^[6]. Nestes quadros evidencia-se um estado hiperinflamatório, denominado “tempestade de citocinas”, no qual é possível observar a presença de níveis elevados de interleucina IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^[7].

Na fase inflamatória, é sabido que, o sistema complemento é considerado uma defesa essencial contra vírus e diversos outros patógenos, apresentando um papel fundamental inclusive na regulação do processo de coagulação. E a sua disfunção, como ocorre nos quadros de degeneração macular, encontra-se associada, por exemplo, a um pior prognóstico na evolução da infecção pelo coronavírus^[8].

Quanto ao tratamento, várias classes farmacológicas estão sendo testadas e, na fase hospitalar, alguns fármacos como remdesivir intravenoso e a dexametasona oral ou intravenosa apresentaram resultados positivos^[9,10]. O antiviral remdesivir atua na redução da carga viral, impedindo, assim, a progressão para uma doença respiratória mais grave, e, conseqüentemente, a necessidade de oxigênio suplementar; encurtando, dessa maneira, o tempo de internação hospitalar e recuperação^[10].

O uso do glicocorticoide dexametasona demonstrou queda da mortalidade, durante a fase hospitalar, em pacientes com demanda de oxigênio. Acredita-se que a redução desse índice esteja relacionada à ação anti-inflamatória do fármaco, que é capaz de modular as lesões pulmonares, reduzindo, assim, as chances de o paciente evoluir para insuficiência respiratória e posterior óbito. No entanto, o uso do medicamento deve ser devidamente avaliado e prescrito por um médico, considerando a relevância da dose correta, do momento adequado e do caso clínico em questão; pois doses elevadas ou inadequadas podem ser tóxicas. Ademais, a droga somente deve ser administrada quando existe um controle da replicação viral e um processo inflamatório mínimo^[7,10,11].

Porém, até o momento não há evidências científicas acerca de um tratamento específico, validado e que possa ser utilizado na fase sintomatológica inicial, demonstrando, portanto, a necessidade de novos estudos^[4].

Existem indícios que a bardana (*Arctium lappa* Linne), uma planta originária da Europa, conhecida mundialmente e pertencente a família Asteraceae^[12], apresente efeitos anti-inflamatórios e antivirais, sendo inclusive utilizada, popularmente, como erva medicinal e como suplemento de saúde para o combate ao vírus da influenza na Ásia, especialmente na China, Coreia e Japão. Dentre os componentes bioativos da *A. lappa* estão arctigenina, uma lignana, e o seu glicosídeo arctiina, os quais têm mostrado efeitos terapêuticos satisfatórios em processos inflamatórios e infecciosos. Considerando o exposto, a utilização desses componentes poderia ser promissora no tratamento da COVID-19, visto que, nessa patologia são observados níveis aumentados de citocinas e quimiocinas, as quais estão relacionadas a um ambiente pró-inflamatório e, conseqüentemente, danos teciduais graves ao paciente^[13]. Além disso, o extrato das folhas da bardana apresenta efeitos antioxidantes^[12], podendo contribuir para a prevenção ou até mesmo a redução do estresse oxidativo e manifestações clínicas associadas^[14]. E, no caso específico da infecção pelo coronavírus, sabe-se que a progressão da doença se encontra diretamente associada à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) seguidas pelo estresse oxidativo^[15].

Em relação à replicação viral, estudos apontam a atividade antiviral da arctigenina, extraída da espécie *Ipomoea cairica*, contra o HIV-1 (vírus da imunodeficiência tipo-1) tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O efeito é pautado na inibição enzimática da topoisomerase II, com consequente decaimento da produção do maquinário viral^[16]. No estudo realizado por Swarup *et al.*^[17] esse mesmo composto foi relacionado à redução da gravidade da doença infecciosa aguda causada pelo vírus da encefalite japonesa. Esses dados demonstram a possibilidade de uma contribuição semelhante no que tange ao controle da multiplicação do coronavírus ainda na fase inicial da infecção.

Portanto, considerando que o tratamento da COVID-19 ainda é um contrassenso entre os profissionais e organizações de saúde, esse trabalho justifica-se pela importância de promover a discussão a respeito de um possível fármaco fitoterápico proveniente da *Arctium lappa* que poderia ser explorado para a utilização no tratamento primário dessa doença.

Assim, constituem objetivos do presente estudo: elucidar as propriedades imunomoduladoras da *A. lappa*; descrever as particularidades antivirais da planta; caracterizar seu potencial anti-inflamatório e especificar sua atividade antioxidante. Todos os mecanismos supracitados foram associados ao potencial uso terapêutico da *A. lappa* na Covid-19.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa realizada no banco de dados da plataforma PubMed® (*Public/Publisher Medline*), uma ferramenta de recurso gratuito, desenvolvida e mantida pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM®) dos Estados Unidos, que atualmente compreende mais de 32 milhões de citações compiladas na literatura biomédica.

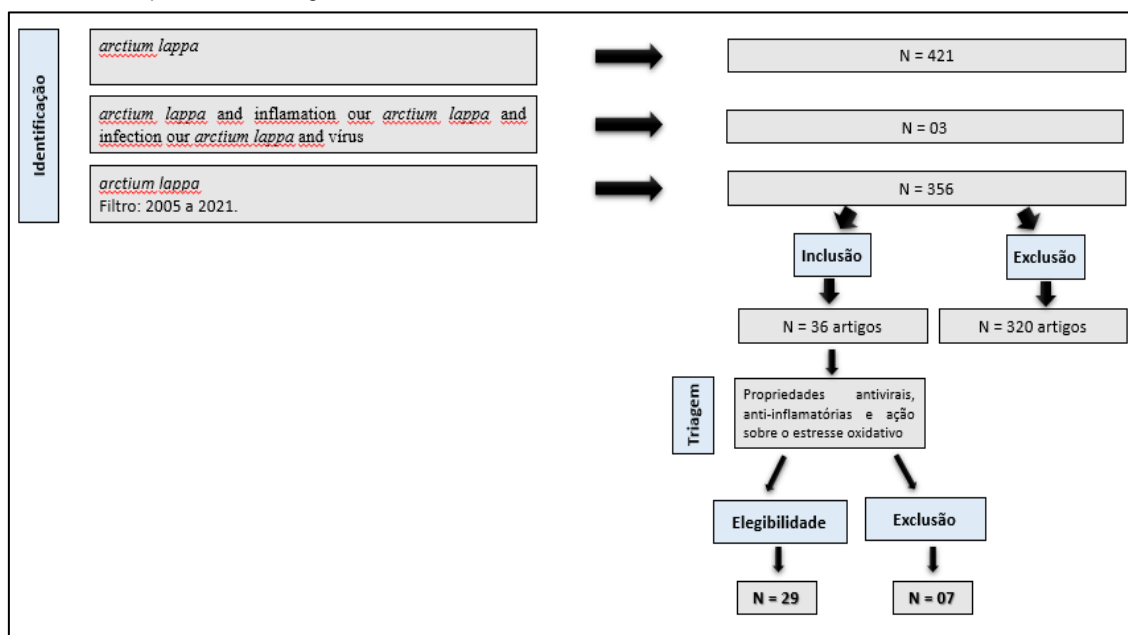
Inicialmente, a busca foi realizada utilizando o descritor *Arctium lappa*. No entanto, vislumbrando uma maior especificidade em relação ao tema da pesquisa empregou-se o descritor e suas combinações: *Arctium lappa* and inflammation our *Arctium lappa* and infection our *Arctium lappa* and vírus, o que resultou em apenas três manuscritos. Sendo assim, optou-se pela utilização do termo *Arctium lappa* isoladamente, e a utilização dos últimos dezesseis anos, compreendendo o período de 2005 a 2021, como filtro.

Os títulos e resumos dos artigos selecionados foram avaliados, e aqueles que não estavam de acordo com o tema foram excluídos do estudo. Na fase seguinte os manuscritos foram lidos na íntegra, e eleitos os que melhor se adequaram ao assunto (propriedades imunomoduladoras, antivirais, anti-inflamatórias e antioxidantes da *A. lappa*).

Resultados e Discussão

A utilização isolada do termo *Arctium lappa*, resultou em 421 artigos, mas a aplicação do filtro, que considerou apenas os manuscritos publicados entre 2005 e 2021, permitiu a seleção de 356 artigos disponíveis (**FIGURA 1**).

FIGURA 1: Etapas da metodologia utilizada.



Fonte: autor.

Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 320 artigos por incompatibilidade com o tema proposto. Os 36 artigos selecionados foram lidos na íntegra e desses, 29 foram escolhidos para compor essa revisão, uma vez que abordavam, em seu conteúdo, as propriedades imunomoduladoras, antivirais, anti-inflamatórias e sobre o estresse oxidativo da *A. lappa*; de modo que poderiam elucidar possíveis mecanismos do uso terapêutico desta planta na Covid-19. É importante ressaltar que mesmo apresentando essas características, alguns artigos foram excluídos em virtude de o experimento utilizar extratos de outras plantas associados ao de *A. lappa*.

Os dados foram, então, listados em ordem cronológica e encontram-se descritos na TABELA 1, na qual se destacou os pontos principais de cada artigo, como: título, ano em que foi publicado, autor, metodologia e síntese.

TABELA 1: Dados dos pontos principais de cada artigo.

Artigo	Autor	Ativo	Mecanismo de Ação
1-Effect of Arctigenin anti-influenza virus <i>in vivo</i> .	Yang <i>et al.</i> ^[18]	Arctigenina.	Redução significativa da consolidação pulmonar em camundongos, causada pela infecção do vírus da gripe, a partir da utilização da arctigenina intranasal.
2-Arctium lappa lignans and their inhibition of LPS-induced nitric oxide production.	Park <i>et al.</i> ^[19]	Semente da <i>A. lappa</i> (compostos isolados: lappaol, diartigenina).	Inibição na produção de óxido nítrico induzido pelo lipopolissacarídeo em células de macrófagos murina RAW264,7 a partir dos compostos isolados do extrato metanólico das sementes de <i>A. lappa</i> .
3- <i>In vitro</i> anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from <i>Arctium lappa</i> L., through inhibition on iNOS pathway.	Zhao <i>et al.</i> ^[20]	Semente seca da <i>Arctium lappa</i> L (arctigenina).	Redução de óxido nítrico, TNF- α e IL-6 a partir da utilização de arctigenina em células de macrófagos cultivados RAW 264,7 e células THP-1.

4-Therapeutic Effect of Arctiin and Arctigenin in Immunocompetent and Immunocompromised Mice Infected with Influenza A Virus.	Hayashi <i>et al.</i> ^[21] .	Frutos de <i>A. lappa</i> L (arctigenina e arctiina).	Inibição da replicação do vírus influenza e no aumento da resposta imunológica promovendo uma proteção contra essa infecção a partir da utilização da arctiina e da arctigenina de <i>A. lappa</i> . Além disso demonstrou um aumento da eficácia antiviral quando ocorria a associação com o fármaco Oseltamivir.
5-Effect of <i>Arctium lappa</i> L. in the dextran sulfate sodium colitis mouse model.	Huang <i>et al.</i> ^[22] .	<i>A. lappa</i> em pó.	Redução das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α em camundongos a partir da utilização de <i>A. lappa</i> oral.
6-Arctigenin <i>Arctium lappa</i> inhibits interleukin-2 and interferon gene expression in primary human T lymphocytes.	Tsai <i>et al.</i> ^[23] .	<i>A. lappa</i> (arctigenina).	Inibição da proliferação de linfócitos T e redução da expressão gênica de IL-2, IFN- γ e NF-AT apresentando uma resposta imunomoduladora a partir da utilização da arctigenina.
7-Arctigenin protects mice from focal cerebral isperfusion by inhibiting neuroinflammation.	Tao <i>et al.</i> ^[24] .	Semente seca da <i>A. lappa</i> L (arctigenina e arctiina).	Supressão da ativação da microglia e redução da expressão do fator interleucina (IL)-1 β e necrose tumoral (TNF)- α a partir da utilização da arctigenina.
8-Arctigenin ameliorates inflammation <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages.	Hyam <i>et al.</i> ^[25] .	Semente seca da <i>A. lappa</i> L (arctigenina).	Redução dos níveis dos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , aumento do IL-10 e CD204; inibição da ativação de NF- κ B e translocação nuclear p65; polarização de macrófagos M1 para macrófagos semelhantes a M2, além da supressão de fosforilação PI3K e AKT a partir da utilização da arctigenina e seu glicosídeo arctiina. O estudo ainda reforça a ação imunomoduladora <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> em várias citocinas importantes, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β), e interleucina-10 (IL-10) a partir da utilização da arctigenina.
9-Ethanol extract of <i>Arctium lappa</i> L. roots accelerates acetic acid-induced gastric ulcer healing in rats: Involvement of the antioxidant system.	Silva <i>et al.</i> ^[26] .	Raiz de <i>A. lappa</i> .	Ação antioxidante e antissecretora ocasionando a regeneração da mucosa gástrica danificada em ratos a partir da utilização do extrato etanólico de raízes de <i>Arctium lappa</i> .
10-Intestinal anti-inflammatory activity of <i>Arctium lappa</i> L. (Asteraceae) in the TNBS colitis model.	Almeida <i>et al.</i> ^[27] .	Fração enriquecida de onopordopicrina (ONP) da <i>Arctium lappa</i> .	Redução da inflamação intestinal mediante a limitação da função de neutrófilos, à produção TNF- α e à redução de COX-2. O estudo ainda evidenciou que essa ação é decorrente da utilização da ONP (onopordopicrina) de <i>Arctium lappa</i> .
11- <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> antioxidant activity of a fruit from the roots of <i>Arctium lappa</i> L.	Liu <i>et al.</i> ^[28] .	Raiz da <i>A. lappa</i> .	Ação antioxidante <i>in vivo</i> tanto no soro quanto no fígado de camundongos envelhecidos a partir da utilização de um polissacarídeo solúvel em água extraído e purificado a partir das raízes do <i>Arctium lappa</i> L.

12-Effect of plant extracts on H2O2-induced inflammatory genetic expression in macrophages.	Colitti M <i>et al.</i> ^[29] .	Extrato vegetal da <i>A. lappa</i> .	Redução da expressão de genes pró-inflamatórios em células de murinos (RAW264) estimuladas por peróxido de hidrogênio (H2O2) a partir da utilização do extrato de <i>A. Lappa</i> .
13-Neuroprotective effects of <i>Arctium lappa</i> L. roots against glutamate-induced oxidative stress by inhibiting phosphorylation of p38, JNK and ERK 1/2 MAPKs in PC12 cells.	Tian <i>et al.</i> ^[30] .	Raiz da <i>A. lappa</i> L.	Inibição do estresse oxidativo induzido pelo glutamato nas células PC12, melhorando as atividades das enzimas antioxidantes e redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) a partir da utilização do extrato de acetato etílico das raízes de <i>A. Lappa</i> L.
14-Effects of <i>Arctium lappa</i> L. root tea (Burdock) on inflammatory status and oxidative stress in patients with knee osteoarthritis.	Maghsoumi-Norouzabad et al. ^[31] .	Raiz da <i>A. lappa</i> L.	Redução dos níveis de IL-6 promovendo uma melhoria da inflamação e do estresse oxidativo em pacientes com osteoartrite de joelho a partir da utilização de chá da raiz de <i>A. Lappa</i> L.
15-Arctigenin, but not arctiin acts as the main effective constituent of <i>Arctium lappa</i> L. fruit to attenuate the colony inflammatory response induced by dextran sodium sulfate in mice.	Wu <i>et al.</i> ^[32] .	Pó bruto do fruto da <i>A. lappa</i> L. (arctigenina e arctiina).	Supressão da fosforilação de MAPKs e a ativação de NF-κB atenuando a colite em camundongos a partir da utilização do pó bruto de <i>A. Lappa</i> , evidenciando que a principal responsável por essa ação seria a arctigenina, e não da arctiina.
16-The antiviral activity of arctigenin in traditional Chinese medicine in porcine circovirus type 2.	Chen <i>et al.</i> ^[33] .	<i>A. lappa</i> L (arctigenina).	Redução da replicação do circovírus porcino tipo 2 (PCV2) nos pulmões, baço e nódulos linfáticos inguinais a partir da utilização da arctigenina.
17- <i>In vitro</i> schistosomicidal and antiviral activities of <i>Arctium lappa</i> L. (Asteraceae) against <i>Schistosoma mansoni</i> and Herpes simplex virus-1.	Dias <i>et al.</i> ^[34] .	Fruto da <i>A. lappa</i> L.	Redução significativa da carga viral do vírus herpes simplex tipo-1 (HSV-1) em todas as concentrações testadas no estudo <i>in vitro</i> a partir da utilização do extrato da fruta de <i>A. lappa</i> .
18-Inhibitory effect and mechanism of <i>lappa arctium</i> extract on NLRP3 inflammatory activation.	Kim <i>et al.</i> ^[35] .	Extrato da <i>A. lappa</i> .	Supressão do lipopolissacarídeo (LPS) e atuação em distúrbios inflamatórios associados ao complexo NLRP3 inflamassoma a partir da utilização dos compostos de arctiina e arctigenina.
19-Arctigenin induces an activation response in the porcine alveolar macrophage via the TLR6-NOX2-MAPKS signaling pathway.	Lu <i>et al.</i> ^[36] .	Semente seca da <i>A. lappa</i> L (arctigenina).	Atuação na melhoria da função imune dos macrófagos alveolares suínos através do caminho de sinalização TLR6-NOX2 oxidase-MAPKs a partir da utilização da arctigenina. Ação imuno-estimulante <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> aumentando a atividade de secreção de citocina e fagocitose, tanto na linha celular 3D4/21 quanto no macrófago alveolar suíno primário, sendo a arctigenina proposta como um ativador para potencializar a defesa hospedeira através do receptor TLR6.
20-Arctiin prevents LPS-induced acute lung injury through inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway in mice	Zhou <i>et al.</i> ^[37] .	<i>A. lappa</i> (arctiina).	Redução das citocinas IL-1β, TNF-α e IL-6 em camundongos pré-tratados com arctiina comercial.

21- <i>Arctium lappa</i> L. root extract induces cell death via mitochondrial-mediated caspase-dependent apoptosis in Jurkat human leukemic T cells.	Don Rasg, Yap MKK. [38].	Raiz da <i>A. lappa</i> .	Ação anti-inflamatória em decorrência das propriedades imunomodulatórias (regulação da via de sinalização NF-κB.) a partir da utilização do <i>A. lappa</i> .
22-Structural characterization of <i>Arctium lappa</i> water-soluble polysaccharide and its effects in colitis mice.	Wang <i>et al.</i> [39].	Polissacarídeo solúvel em água da <i>A. lappa</i> .	Ação imunomodulatória das citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α) e citocinas anti-inflamatórias (IL-10) em camundongos com colite a partir da utilização do <i>A. lappa</i> .
23- <i>Arctium lappa</i> Extract Suppresses Inflammation and Inhibits Melanoma Progression.	Nascimento <i>et al.</i> [40].	Extrato da <i>A. lappa</i> .	Supressão na migração de neutrófilos, redução das citocinas IL-6, TNF-α e IL-1β, do edema e de óxido nítrico devido a partir da utilização do extrato hidroalcoólico do <i>A. lappa</i> .
24- <i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from <i>Arctium lappa</i> .	Zhang <i>et al.</i> [41].	Polissacarídeo solúvel em água da <i>A. lappa</i> .	Ação anti-inflamatória nas células RAW264.7 a partir da utilização do polissacarídeo solúvel em água do <i>A. lappa</i> além da regulação das citocinas inflamatórias em camundongos.
25- <i>Arctium lappa</i> Root Extract Prevents Lead-Induced Liver Injury by Attenuating Oxidative Stress and Inflammation, and Activating Akt/GSK-3β Signaling.	Alhusaini <i>et al.</i> [42].	Raiz da <i>A. lappa</i> .	Atenuação do estresse oxidativo, da inflamação e de danos ao DNA através da ativação da via de sinalização Akt/GSK-3β a partir da utilização do extrato radicular do <i>A. lappa</i> promovendo uma ação protetora na hepatotoxicidade do chumbo.
26-Suppressive effect of <i>Arctium lappa</i> L. Leaves in Retina damage against ARPE-19 cells and mice induced by A2E.	Kim <i>et al.</i> [43].	Folhas da <i>A. lappa</i> .	Ação antioxidante devido à sua grande quantidade de polifenóis, incluindo compostos fenólicos e flavonoides a partir da utilização do extrato das folhas de <i>A. lappa</i> .
27-Arctigenin protects mice from acute thioglycollast-induced peritonitis.	Zhao <i>et al.</i> [44].	Arctigenina.	Redução da infiltração de células inflamatórias teciduais, do acúmulo de neutrófilos e macrófagos a partir da regulação da atividade de adesão das células endoteliais, inibição da secreção de IL-6, TNF-α e quimiocinas e melhoria dos sintomas inflamatórios da peritonite a partir da utilização da arctigenina.
28-Inhibitory Effect of Supercritical Extracts of <i>Arctium lappa</i> L. on the Lectin Pathway of the Complementary System.	Bavia <i>et al.</i> [45].	Extrato da <i>A. lappa</i> .	Ação no tratamento de doenças inflamatórias que estão relacionadas ao sistema complemento a partir da utilização dos extratos de <i>A. lappa</i> .
29-Identification of a Sesquiterpene Lactone from <i>Arctium lappa</i> Leaves with Antioxidant Activity in Primary Human Muscle Cells.	Khatib <i>et al.</i> [46].	Folhas da <i>A. lappa</i> (moléculas onopordopicrina).	Ação antioxidante em células musculares humanas a partir da utilização da onopordopicrina, molécula presente nas folhas da <i>A. lappa</i> . Esse estudo sugere que o teor fenólico e flavonoide presentes nos extratos das folhas não estariam ligados à essa atividade, mas sim à molécula de onopordopicrina.

É interessante ressaltar que existem registros da bardana, no PubMed, desde o ano de 1946, porém, nos últimos quinze anos o número de artigos publicados acerca da *A. lappa* tem aumentado significativamente (**FIGURA 2**).

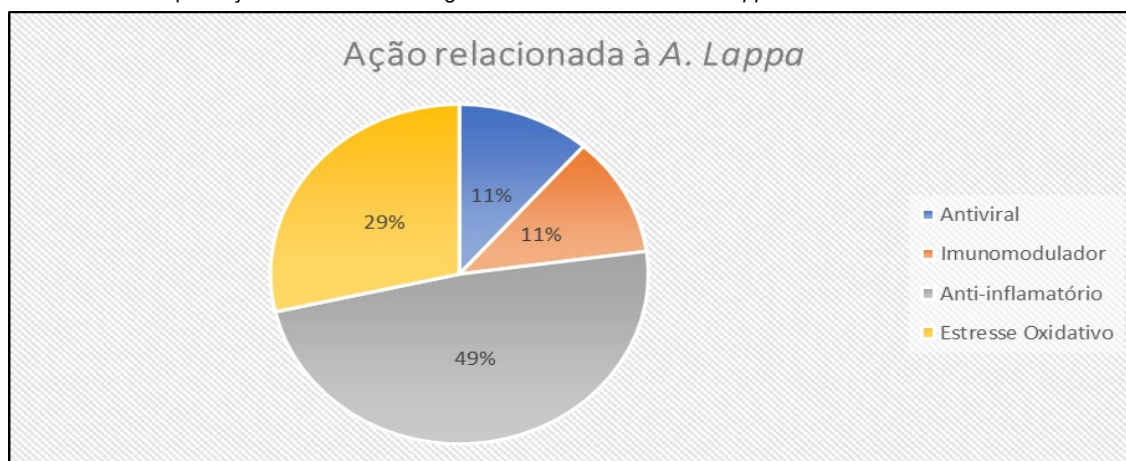
FIGURA 2: Periodicidade de publicações acerca da *A. lappa*.



Fonte: PubMed, 2021.

Na **FIGURA 3** é possível perceber que, dos 29 artigos elegíveis, a ação anti-inflamatória do *A. lappa* foi a mais prevalente, com 49% do total de manuscritos selecionados, seguido dos estudos relativos ao estresse oxidativo, com 29%, da ação imunomoduladora e antiviral, ambos com 11%, corroborando assim como uma possível alternativa terapêutica para a Covid-19.

FIGURA 3: Principais ações descritas nos artigos relativos ao extrato da *A. lappa*.



Fonte: autor.

A infecção pelo SARS-CoV-2 induz, no organismo hospedeiro, uma resposta imunológica, com vistas à eliminação do patógeno. No entanto, quando a resposta imune inata é exacerbada ou quando ocorre um descontrole na resposta adaptativa, há uma grande liberação de citocinas, processo denominado “tempestade de citocinas”; e que pode culminar com um quadro de trombocitose. Esse desequilíbrio promove a hiperinflamação, a ativação de neutrófilos e evolução para as vias NF- κ B, JAK/STAT e a via de ativação do macrófago, ocasionando a liberação das interleucinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α ^[47].

Estudo realizado por Tao *et al.*^[24] apontou para a ação anti-inflamatória da arctigenina pela redução da expressão de interleucina IL-1 β e TNF- α pela micróglia, promovendo, conforme destacado por Hyam *et al.*^[25], um efeito imunomodulador. Alguns artigos também mostraram o favorecimento de uma resposta equilibrada, pela inibição da ativação da via NF- κ B, otimizando a resolução do quadro infeccioso, com menores danos teciduais ao hospedeiro^[47]. Acrescido a isso, Zhao *et al.*^[44] apontaram a ação da arctigenina na supressão de neutrófilos, macrófagos e quimiocinas, em camundongos com peritonite aguda induzida por tioglicolato, com conseqüente regulação da adesão de células endoteliais.

Outros componentes da *A. lappa*, como o polissacarídeo frutano, indicou uma melhoria significativa no que tange à desregulação das citocinas, pró-inflamatórias (IL-6, IL- β e TN- α) e anti-inflamatória (IL-10), observadas na colite^[39]. A fração enriquecida de onopordopicrina (ONP) também mostrou atividade anti-inflamatória pela redução da função dos neutrófilos, da produção de TNF- α e regulação da ciclooxigenase-2 (COX-2), na mucosa intestinal^[27].

No que se refere ao estresse oxidativo, ele é caracterizado por um descompasso entre os compostos oxidantes e o desenvolvimento de mecanismos de defesa antioxidantes, seja devido à maior produção de radicais livres ou pela menor velocidade de remoção destes^[48]. Dados presentes na literatura apontam para uma relação íntima entre a infecção viral e a geração do estresse oxidativo, sendo muito característico, por exemplo, nas infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório humano, rinovírus, entre outros. Na Covid-19 os fatores de risco que se relacionam à uma maior mortalidade e gravidade, como: idade mais avançada, obesidade e hiperglicemia se encontram também interligados ao aumento do estresse oxidativo. Na pneumonia viral, advinda do SARS-CoV-2, há uma superativação da resposta imune nos tecidos pulmonares, e, em sua maioria, está associada a uma elevação do estresse oxidativo^[49].

O estudo desenvolvido por Alhusaini *et al.*^[42] apontou para a ação antioxidante do extrato radicular da *A. lappa*. O trabalho experimental publicado por Khatib *et al.*^[46], por outro lado, apontou a molécula onopordopicrina, da *A. lappa*, como a principal responsável pela ação antioxidante, contrariando aqueles que apontam os flavonoides e polifenóis como responsáveis por tal mecanismo. Dentre as classes de polifenóis, os flavonoides destacam-se por apresentarem inúmeros efeitos, entre os quais: atividade antiviral pautada na inibição do ciclo celular e indução da apoptose; antioxidante, considerando a presença de radicais fenólicos, em sua estrutura, que atuam como doadores de prótons, inibindo, assim, as reações formadoras de radicais livres; inibição enzimática, destruição de membranas celulares e prevenção da entrada e ligação do vírus às células, o que culmina com um processo de auto defesa do hospedeiro^[50,51].

Além disso, em situações nas quais o estresse oxidativo está presente, o óxido nítrico torna-se potencialmente tóxico, ocasionando a formação de intermediários de oxigênio e predispondo a uma deficiência do sistema antioxidante^[52]. Ademais, foi observado por Sautebin *et al.*^[53] que durante o processo de inflamação aguda parece haver o envolvimento do óxido nítrico, visto que a adição de L-arginina aumentou o edema, ao passo que a inibição do óxido nítrico contribuiu para a sua redução. Portanto, na fase inicial da Covid a ação terapêutica dessa planta torna-se relevante, uma vez que, conforme citado anteriormente, a progressão dessa doença está intimamente relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio seguidas pelo estresse oxidativo^[15]. E, conforme demonstrado por Park *et al.*^[19] os compostos isolados do extrato metanólico das sementes do *A. lappa* possuem ação inibitória na produção de óxido nítrico induzido pelo lipopolissacarídeo, o qual também foi evidenciado em um estudo experimental realizado por Nascimento *et al.*^[40].

No que compete à ação antiviral dos compostos arctiina e arctigenina de *A. lappa*, um estudo experimental publicado por Hayashi *et al.*^[21], no ano de 2010, demonstrou uma potente ação contra a o vírus da influenza A, obtendo inclusive um acréscimo deste efeito quando associado ao fármaco Oseltamivir. Além disso, as pesquisas realizadas, com o extrato bruto da *A. lappa*, por Dias *et al.*^[34], e com a arctigenina, isolada por Chen *et al.*^[33], destacaram, respectivamente, a ação inibitória na replicação do vírus *Herpes simplex* tipo-1 (HSV-1) e do circovírus porcine tipo 2. Somado a isso, Yang *et al.*^[18] observaram uma redução da consolidação pulmonar de pneumonias em camundongos infectados pelo vírus da gripe utilizando a arctigenina intranasal.

Por fim, o estudo realizado por Bavia *et al.*^[45] destacou a ação dos extratos dessa planta em doenças inflamatórias relacionadas ao sistema complemento, e o estudo recente, publicado por Risitano *et al.*^[54] apontou que a ativação do sistema complemento, particularmente do componente C3, é responsável pelo agravamento do SARS-CoV-2.

Sendo assim, os mecanismos elucidados apontaram para uma possível terapia no tratamento da Covid-19 a partir da combinação de efeitos anti-inflamatórios, antivirais, imunomoduladores e antioxidantes provenientes da *A. lappa*.

Conclusão

As repercussões de impacto global advindas da Covid-19, têm culminado em uma busca incessante, pelas comunidades científica e médica, por tratamento que seja eficaz e seguro na fase inicial da infecção, ao promover a neutralização do vírus ou impedir a sua evolução para formas graves da doença.

Devido à dificuldade no estabelecimento de uma terapêutica validada e sabendo que a busca, na natureza, por substâncias medicinais para o tratamento de inúmeras doenças tem um histórico milenar, o *A. lappa* apresenta-se como uma alternativa promissora, uma vez que demonstra, a partir das suas propriedades (antiviral, antioxidante, imunomoduladora e anti-inflamatória) em consonância com a fisiopatologia do SARS-CoV-2, mecanismos favoráveis de controle do vírus e atenuação da doença.

Referências

1. Barbosa IR, Galvão MHR, Souza TA, Gomes SM, Medeiros A A, Lima KC. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. **Rev Bras Geriatr e Gerontol**. 2020; 23(1). ISSN 1981-2256. [\[CrossRef\]](#).
2. Bezerra CB, Saintrain MVL, Braga DRA, Santos FS, Lima AOP, Brito EHS *et al*. Impacto psicossocial do isolamento durante pandemia de covid-19 na população brasileira: análise transversal preliminar. **Saúde Soc**. 2020; 29(4): 1-10. ISSN 1984-0470. [\[CrossRef\]](#).
3. Brasil MS. **Boletim Epidemiológico Especial**. Semana Epidemiológica 8 (21 a 27/2/2021) [Internet]. Brasília - DF: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2021. [\[Link\]](#).
4. De Amorim MB, Araújo DN, Fernandes Bezerra E, Elaine M, Araruna C. Aspectos farmacológicos, terapias propostas e cuidados farmacêuticos no contexto da COVID-19. **J Biol Pharm Agric Manag**. 2021; 17(2). ISSN 1983-4209. [\[Link\]](#).

5. Brasil MS. **Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 na Atenção Especializada** [Internet]. 1st ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. 2020. [[Link](#)].
6. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. **Int J Public Health**. 2020; 65(5): 533-46. ISSN 1661-8556. [[CrossRef](#)].
7. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV *et al*. COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2020; 32(3): 354-62. ISSN 0103-507X. [[CrossRef](#)].
8. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, Foox J, Butler D, Kim J *et al*. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. **Nat Med**. 2020; 26(10): 1609-15. ISSN 1078-8956. [[CrossRef](#)].
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. **N Engl J Med**. 2020; 383(19): 1813–26. ISSN 0028-4793. [[CrossRef](#)].
10. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**. 2021; 384(8): 693-704. ISSN 0028-4793. [[CrossRef](#)].
11. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, Angus DC *et al*. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. **JAMA**. 2020; 324(13): 1330. ISSN 0098-7484. [[CrossRef](#)].
12. Lima AR, Barbosa VC, Santos Filho PR, Gouvêa CMCP. Avaliação *in vitro* da atividade antioxidante do extrato hidroalcoólico de folhas de bardana. **Rev Bras Farmacogn**. 2006; 16(4): 531-6. ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)].
13. Gao Q, Yang M, Zuo Z. Overview of the anti-inflammatory effects, pharmacokinetic properties and clinical efficacies of arctigenin and arctiin from *Arctium lappa* L.. **Acta Pharmacol Sin**. 2018; 39(5): 787-801. ISSN 1671-4083. [[CrossRef](#)].
14. Predes FS, Ruiz ALTG, Carvalho JE, Foglio MA, Dolder H. Antioxidative and *in vitro* antiproliferative activity of *Arctium lappa* root extracts. **BMC Complement Altern Med**. 2011; 11(1): 1–5. ISSN 1472-6882. [[CrossRef](#)].
15. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, Marqueze LF, Cunha EB, Campos AC *et al*. Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. **Free Radic Biol Med**. 2021; 165: 184-90. ISSN 0891-5849. [[CrossRef](#)].
16. Schröder HC, Merz H, Steffen R, Müller WEG, Sarin PS, Trumm S *et al*. Differential *in vitro* Anti-HIV activity of natural lignans. **Zeitschrift für Naturforsch C**. 1990; 45(11–12): 1215-21. ISSN 1865-7125. [[CrossRef](#)].
17. Swarup V, Ghosh J, Mishra MK, Basu A. Novel strategy for treatment of Japanese encephalitis using arctigenin, a plant lignan. **J Antimicrob Chemother**. 2008; 61(3): 679-88. ISSN 0305-7453. [[CrossRef](#)].
18. Yang Z, Liu N, Huang B, Wang Y, Hu Y, Zhu Y. Effect of anti-influenza virus of Arctigenin *in vivo*. **Zhong Yao Cai**. 2005; 28(11): 1012-4. ISSN 1001-4454. [[Link](#)].
19. Park SY, Hong SS, Han XH, Hwang JS, Lee D, Ro JS *et al*. Lignans from *Arctium lappa* and their inhibition of LPS-induced nitric oxide production. **Chem Pharm Bull**. 2007; 55(1): 150–2. ISSN 0009-2363. [[CrossRef](#)].
20. Zhao J, Chen Y, Dong L, Li X, Dong R, Zhou D *et al*. Arctigenin protects mice from thioglycollate-induced acute peritonitis. **Pharmacol Res Perspect**. 2020; 8(5). ISSN 2052-1707. [[CrossRef](#)].

21. Hayashi K, Narutaki K, Nagaoka Y, Hayashi T, Uesato S. Therapeutic Effect of Arctiin and Arctigenin in Immunocompetent and Immunocompromised Mice Infected with Influenza A Virus. **Biol Pharm Bull.** 2010; 33(7): 1199-205. ISSN 0918-6158. [[CrossRef](#)]
22. . Huang T-C. Effect of *Arctium lappa* L. in the dextran sulfate sodium colitis mouse model. **World J Gastroenterol.** 2010; 16(33): 4193. ISSN 1007-9327. [[CrossRef](#)].
23. Tsai W-J, Chang C-T, Wang G-J, Lee T-H, Chang S-F, Lu S-C *et al.* Arctigenin from *Arctium lappa* inhibits interleukin-2 and interferon gene expression in primary human T lymphocytes. **Chin Med.** 2011;6(1): 12. ISSN 1749-8546. [[CrossRef](#)].
24. Fan T, Jiang WL, Zhu J, Feng Zhang Y. Arctigenin protects focal cerebral ischemia-reperfusion rats through inhibiting neuroinflammation. **Biol Pharm Bull.** 2012; 35(11): 2004-9. ISSN 0918-6158. [[CrossRef](#)].
25. Hyam SR, Lee I-A, Gu W, Kim K-A, Jeong J-J, Jang S-E *et al.* Arctigenin ameliorates inflammation *in vitro* and *in vivo* by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages. **Eur J Pharmacol.** 2013; 708(1-3): 21-9. ISSN 0014-2999. [[CrossRef](#)].
26. da Silva LM, Allemand A, Mendes DAGB, dos Santos AC, André E, de Souza LM *et al.* Ethanol extract of roots from *Arctium lappa* L. accelerates the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the antioxidant system. **Food Chem Toxicol.** 2013; 51(1): 179-87. ISSN 02786915. [[CrossRef](#)].
27. de Almeida ABA, Sánchez-Hidalgo M, Martín AR, Luiz-Ferreira A, Trigo JR, Vilegas W *et al.* Anti-inflammatory intestinal activity of *Arctium lappa* L. (Asteraceae) in TNBS colitis model. **J Ethnopharmacol.** 2013; 146(1): 300-10. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].
28. Liu W, Wang J, Zhang Z, Xu J, Xie Z, Slavin M *et al.* *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of a fructan from the roots of *Arctium lappa* L. **Int J Biol Macromol.** 2014; 65: 446-53. ISSN 01418130. [[CrossRef](#)].
29. Colitti M, Pomari E, Stefanon B. Effect of plant extracts on H₂O₂-induced inflammatory gene expression in macrophages. **J Inflamm Res.** 2014; 7(1): 103. ISSN 1178-7031. [[CrossRef](#)].
30. Tian X, Sui S, Huang J, Bai J-P, Ren T-S, Zhao Q-C. Neuroprotective effects of *Arctium lappa* L. roots against glutamate-induced oxidative stress by inhibiting phosphorylation of p38, JNK and ERK 1/2 MAPKs in PC12 cells. **Environ Toxicol Pharmacol.** 2014; 38(1): 189-98. ISSN 13826689. [[CrossRef](#)].
31. Maghsoumi-Norouzabad L, Alipoor B, Abed R, Eftekhari Sadat B, Mesgari-Abbasi M, Asghari Jafarabadi M. Effects of *Arctium lappa* L. (Burdock) root tea on inflammatory status and oxidative stress in patients with knee osteoarthritis. **Int J Rheum Dis.** 2016; 19(3): 255–61. ISSN 17561841. [[CrossRef](#)].
32. Wu X, Yang Y, Dou Y, Ye J, Bian D, Wei Z *et al.* Arctigenin but not arctiin acts as the major effective constituent of *Arctium lappa* L. fruit for attenuating colonic inflammatory response induced by dextran sulfate sodium in mice. **Int Immunopharmacol.** 2014; 23(2): 505-15. ISSN 15675769. [[CrossRef](#)].
33. Chen J, Li W, Jin E, He Q, Yan W, Yang H *et al.* The antiviral activity of arctigenin in traditional Chinese medicine on porcine circovirus type 2. **Res Vet Sci.** 2016; 106: 159-64. ISSN 0034-5288. [[CrossRef](#)].
34. Dias MM, Zuza O, Riani LR, de Faria Pinto P, Pinto PLS, Silva MP *et al.* *In vitro* schistosomicidal and antiviral activities of *Arctium lappa* L. (Asteraceae) against *Schistosoma mansoni* and Herpes simplex virus-1. **Biomed Pharmacother.** 2017; 94: 489–98. ISSN 0753-3322. [[CrossRef](#)].
35. Kim Y-K, Koppula S, Shim D-W, In E-J, Kwak S-B, Kim M-K *et al.* Inhibitory Effect and Mechanism of *Arctium lappa* Extract on NLRP3 Inflammasome Activation. **Evidence-Based Complement Altern Med.** 2018 Jan 18; 2018: 1-10. ISSN 1741-427X. [[CrossRef](#)].

36. Lu Z, Chang L, Du Q, Huang Y, Zhang X, Wu X *et al.* Arctigenin Induces an Activation Response in Porcine Alveolar Macrophage Through TLR6-NOX2-MAPKs Signaling Pathway. **Front Pharmacol.** 2018; 9(MAY). ISSN 1663-9812. [[CrossRef](#)].
37. Zhou B, Weng G, Huang Z, Liu T, Dai F. Arctiin Prevents LPS-Induced Acute Lung Injury via Inhibition of PI3K/AKT Signaling Pathway in Mice. **Inflammation.** 2018; 41(6): 2129–35. ISSN 0360-3997. [[CrossRef](#)].
38. Gurunanselage Don RAS, Yap MKK. *Arctium lappa* L. root extract induces cell death via mitochondrial-mediated caspase-dependent apoptosis in Jurkat human leukemic T cells. **Biomed Pharmacother.** 2019; 110: 918-29. ISSN 07533322. [[CrossRef](#)].
39. Wang Y, Zhang N, Kan J, Zhang X, Wu X, Sun R *et al.* Structural characterization of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa* and its effects on colitis mice. **Carbohydr Polym.** 2019; 213: 89-99. ISSN 0144-8617. [[CrossRef](#)].
40. Nascimento BAC, Gardinassi LG, Silveira IMG, Gallucci MG, Tomé MA, Oliveira JFD *et al.* *Arctium lappa* extract suppresses inflammation and inhibits melanoma progression. **Medicines.** 2019; 6(3): 81. ISSN 2305-6320. [[CrossRef](#)].
41. Zhang N, Wang Y, Kan J, Wu X, Zhang X, Tang S *et al.* *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa*. **Int J Biol Macromol.** 2019; 135: 717-24. ISSN 01418130. [[CrossRef](#)].
42. Alhusaini A, Fadda L, Hasan IH, Ali HM, El Orabi NF, Badr AM *et al.* *Arctium lappa* root extract prevents lead-induced liver injury by attenuating oxidative stress and inflammation, and activating Akt/GSK-3 β signaling. **Antioxidants.** 2019; 8(12). ISSN 2076-3921. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)].
43. Kim D, Choi Y, Shim J, Choi Y-S, Kim Y, Kim M *et al.* Suppressive Effect of *Arctium Lappa* L. Leaves on Retinal Damage Against A2E-Induced ARPE-19 Cells and Mice. **Molecules.** 2020; 25(7): 1737. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
44. Zhao F, Wang L, Liu K. *In vitro* anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. **J Ethnopharmacol.** 2009; 122(3): 457-62. ISSN 03788741. [[CrossRef](#)].
45. Bavia L, Dias Fontana P, Bovo F, Souza ARC, Corazza ML, Messias-Reason IJ. Inhibitory Effect of Supercritical Extracts from *Arctium lappa* L. on the Lectin Pathway of the Complement System. **Chem Biodivers.** 2019; 16(12): e1900401. ISSN 1612-1872. [[CrossRef](#)].
46. El Khatib N, Morel S, Hugon G, Rapior S, Carnac G, Saint N. Identification of a Sesquiterpene Lactone from *Arctium lappa* Leaves with Antioxidant Activity in Primary Human Muscle Cells. **Molecules.** 2021; 26(5): 1328. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)].
47. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. **Front Pediatr.** 2021; 8: 607-647. ISSN 2296-2360. [[CrossRef](#)].
48. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas R de CG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nutr.** 2010; 23(4): 629-43. ISSN 1415-5273. [[CrossRef](#)].
49. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. **Biochem.** 2020; 85(12-13): 1543-53. ISSN 0006-2979. [[CrossRef](#)].
50. Flambó DFALP. **Atividades biológicas dos flavonoides: atividade antimicrobiana.** 43f. Porto. 2013. Dissertação de Mestrado [em Ciências Farmacêuticas] - Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, UFP, Porto, Portugal. 2013. [[CrossRef](#)].
51. Oliveira VP de, Espescht ACR, Peluzio M do CG. Flavonoides e doenças cardiovasculares: ação antioxidante. **RMMG - Rev Méd MG.** Out/Dez 2006; 16(4): 234-8. ISSN 2238-3182. [[CrossRef](#)].

52. Sant'Ana Dusse LM, Vieira LM, Carvalho M das G. Revisão sobre óxido nítrico Nitric oxide revision. **J Bras Patol e Med Lab.** 2003; 39(4): 3430-50. ISSN 0102-8650. [[CrossRef](#)].
53. Sautebin L, Ialenti A, Ianaro A, Di Rosa M. Endogenous nitric oxide increases prostaglandin biosynthesis in carrageenin rat paw oedema. **Eur J Pharmacol.** 1995; 286(2): 219-22. ISSN 0014-2999. [[CrossRef](#)].
54. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Cicceri F *et al.* Complement as a target in COVID-19? **Nat Rev Immunol.** 2020; 20(6): 343-4. ISSN 1474-1733. [[CrossRef](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 21/05/2021 | **Aceite:** 19/10/2021 | **Publicação:** 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Repolês LC, Rodrigues BSSL. *Arctium lappa* L. (Asteraceae): uma terapêutica promissora contra a Covid-19. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 508-522. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1242>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Combatendo a COVID-19 através do fortalecimento do sistema imune com produtos naturais

Combatting COVID-19 by stimulating the immune system with natural products

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1108>

Ghilosso-Bortolini, Roberta¹; Olsen, Priscilla Christina²; Gilbert, Benjamin¹.

¹Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Centro de Inovação da Biodiversidade e Saúde (CIBS), Avenida Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP 22775-903, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Laboratório de Estudos em Imunologia, Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde - CCS, Bloco A 2, sala 7, Cidade Universitária, CEP 21941-902, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: priolsen@pharma.ufrj.br.

Resumo

O sistema imune inato reconhece estruturas químicas dos vírus, ativando células capazes de bloquear a infecção viral, e ativa, também, o sistema imune adaptativo a desenvolver anticorpos que destroem ou imobilizam os vírus. De forma análoga, os componentes químicos de produtos naturais derivados de plantas e de leveduras podem agir como ativadores do sistema imune, ativando a defesa contra infecção viral. Neste trabalho, examinou-se diversos produtos naturais de alimentos e plantas medicinais, cujos componentes químicos, possivelmente, poderiam contribuir para a defesa contra SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19.

Palavras-chave: Produto natural. Sistema imune inato e adaptativo. Reconhecimento de vírus. SARS-CoV-2. COVID-19.

Abstract

The innate immune system recognizes chemical structures of the virus and activates cells capable of blocking viral infection, it also activates the adaptive immune system that develops antibodies that can destroy or immobilize viruses. Analogously, chemical components of plants and yeasts in natural products can act as activators of the immune system, which could provide a defence against infection. Herein we examine various natural products from food and medicinal plants whose chemical components can possibly contribute in the defence against SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19.

Keywords: Natural product. Innate and adaptive immune systems. Recognition of virus. SARS-CoV-2. COVID-19.

Introdução

Os produtos naturais são substâncias químicas provenientes da natureza. Eles podem apresentar atividade farmacológica tanto na prevenção como no tratamento de enfermidades. Estudos científicos publicados ao longo dos anos relatam a aplicação terapêutica de produtos derivados de plantas, animais, fungos e bactérias na forma de medicamentos propriamente ditos. Tais pesquisas foram conduzidas em humanos saudáveis ou não, em modelos animais simulando uma doença humana ou pelo efeito direto em células ou órgãos isolados infectados por parasitas, fungos, bactérias, protozoários ou vírus^[1,2]. Os resultados promissores destacam o papel fundamental da biodiversidade como importante fonte de substâncias para o desenvolvimento de medicamentos. Cerca de 33% das drogas mais prescritas e vendidas no mundo foram modeladas a partir de produtos naturais, desde a Aspirina, desenvolvida a partir da salicina da casca do salgueiro (*Salix alba*), ao Captopril, anti-hipertensivo baseado em bradicinina do veneno da serpente (*Bothrops jararaca*)^[3,4]. Os efeitos imunestimulante e anti-inflamatório de produtos naturais poderiam auxiliar na prevenção e/ou controle da COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2.

Esta pesquisa será apresentada nas seguintes seções: ativação do Sistema Imune por vírus ou produtos naturais; potencial uso dos produtos naturais nas distintas fases da COVID-19 e; conclusão.

Materiais e Método

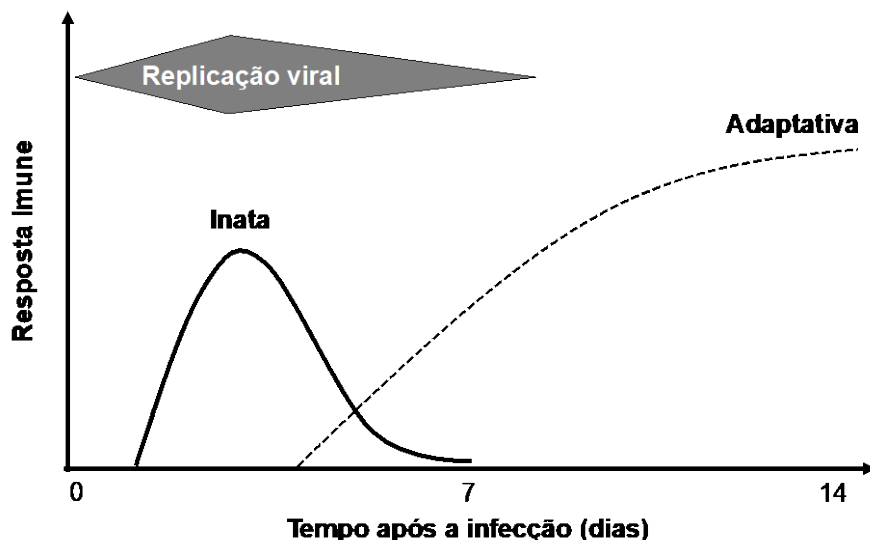
Este estudo se enquadra como uma pesquisa qualitativa, adotando uma revisão não sistemática da literatura científica relativa ao papel de produtos naturais no estímulo da imunidade, particularmente referida aos vírus do grupo Coronaridae.

Resultados e Discussão

Ativação do Sistema Imune por vírus ou produtos naturais

O coronavírus, quando consegue vencer as barreiras físicas, como a mucosa ou o epitélio do sistema respiratório, vai enfrentar o sistema imunológico que protege o corpo humano contra patógenos, sejam estes, vírus, bactérias, fungos ou parasitas. Esta defesa consiste de dois sistemas interativos: o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo^[5,6]. A resposta imunológica inata é rápida, mas não é específica para um microrganismo particular, enquanto o adaptativo responde especificamente para aquele patógeno que invadiu. O sistema imunológico adaptativo leva vários dias para combater o invasor. Neste período, os vírus que conseguirem escapar do sistema imune inato, seja por mecanismos próprios que desativam o sistema imune ou por simples sobrecarga, quando a quantidade de vírus é muito alta, podem ocasionar sérios danos a diversos órgãos e, neste caso, principalmente ao pulmão, levando à COVID-19^[7] (**FIGURA 1**)^[8].

FIGURA 1: Ilustração demonstrando o tempo de ação da resposta imune inata e adaptativa durante uma infecção viral. As curvas representam a atividade da resposta imune inata e da adaptativa de acordo com o tempo, após o contato com o vírus.



A carga viral está representada pela largura e comprimento do losango (adaptado do trabalho de Cao & McCaw^[8]).

As células do sistema imune inato reconhecem estruturas moleculares dos patógenos, conhecidas como PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*). Este reconhecimento ocorre mediante receptores que reconhecem estes padrões moleculares – PRRs (*pattern recognition receptors*) como os receptores do tipo Toll – (*Toll like receptors*, TLRs)^[9-11], RIG-1/Mda5 e dectina^[12-14]. As PAMPs abrangem estruturas químicas diversas e é evidente que os receptores PRR devem ser também variados. Os diversos tipos de receptores PRRs reconhecem diferentes substâncias provenientes de invasores patogênicos (PAMPs) que incluem carboidratos como glucanas, ou biopolímeros contendo manose, lipopolissacarídeos, peptídeos e peptidoglicanos e ainda ácidos nucleicos, como RNA fita simples^[9]. O SARS-CoV-2 tem como genoma RNA fita simples positiva e, após invadir a célula hospedeira, este genoma pode ser reconhecido pelos receptores celulares TLRs 7 e 8^[11]. A ativação dos PRRs por patógenos virais culmina na expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias, incluindo os principais mediadores antivirais, denominados interferons (IFNs). Os IFNs ativam células periféricas infectadas e não infectadas estabelecendo um estado antiviral, que ajuda a limitar a disseminação viral e ativar a resposta imune adaptativa.

Da mesma forma que os vírus, alguns produtos naturais derivados de plantas ou fungos usados pelos seres humanos na dieta ou como suplementos dietéticos são detectadas pelo sistema imune, como PAMPs, através dos PRRs. Como o sistema imune inato está sempre presente para agir contra qualquer invasor, ele entra em ação imediatamente após o reconhecimento de um sinalizador PAMP. É desta forma que substâncias provenientes de plantas ou de fungos podem ativá-lo, mesmo que não sejam associadas a agentes patogênicos. A β -glucana, por exemplo, é um polímero de unidades de glicose com ligações β (1-3) e β (1-6), que existe em cereais como a aveia e também em paredes celulares de muitas bactérias e fungos, alguns deles patogênicos como a *Candida albicans*. Este carboidrato tem atividade imunomoduladora, ativando o sistema imune via dectina-1^[15]. Um polissacarídeo contendo manose e uma manoproteína presentes em outro fungo patogênico, *Cryptococcus neoformans*, são PAMPs que também

alertam o sistema imune inato. A levedura de cerveja, *Saccharomyces cerevisiae*, é um fungo não patogênico que contém como principais componentes da parede celular a β -glucana (48-60%) e manoproteínas (20-23%)^[16-19]. Ao ingerir esta levedura, o sistema imune pode detectar estas estruturas e ser ativado^[20]. A ativação do sistema imune por uma PAMP não relacionada ao vírus pode ativar a resposta antiviral, facilitando a eliminação do vírus ^[21-23].

Assim, é possível que quando o vírus infecta uma pessoa que esteja consumindo lêvedo de cerveja, enfrenta imediatamente um sistema imune mais ativo, o que poderia reduzir a sua capacidade de penetrar nas células superficiais. A levedura de cerveja é um subproduto da indústria de produção de álcool, disponível em grande quantidade e é comercializada em forma de comprimidos de 500 mg, por mais de um fabricante, que normalmente recomendam uma dose de 4,5 g por dia^[17].

A levedura não é o único imunostimulante que pode fazer parte de uma dieta e ajudar na ativação do sistema imune. Pectinas e outros polissacarídeos presentes em alimentos e em plantas medicinais são imunostimulantes^[24]. A maçã, por exemplo, é rica em pectina. Na casca da maçã também há ácidos triterpênicos, como o ácido ursólico, estimuladores da imunidade^[25]. No alcaçuz, *Glycyrrhiza glabra*, se encontra a glicirizina, um glicérideo de ácido gliciretínico, ambos estimuladores do sistema imune^[26,27]. Glicirizina, ainda, exibe atividade antiviral contra uma larga gama de vírus, entre eles o SARS-CoV-1^[28].

Naturalmente, o reconhecimento de moléculas não-próprias pelos TLRs expressos em macrófagos e células dendríticas, é seguido por uma cadeia de sinalização que alerta células do sistema imune adaptativo, tais como os linfócitos T. Estas células participam do combate ao vírus diretamente, eliminando células infectadas ou liberando mediadores inflamatórios que auxiliam no desenvolvimento da imunidade adaptativa^[20,9,29].

Em pacientes com COVID-19 foi observada a diminuição da quantidade de células T e células *natural killer* (NK), estas últimas conhecidas por matar células tumorais ou infectadas por vírus. Nestes pacientes, especialmente nos casos mais graves, também foi observado aumento da quantidade de monócitos/macrófagos e dos níveis de mediadores pró-inflamatórios^[30,31]. Alguns produtos naturais podem contribuir para modular a atividade destas células. No ginseng, *Panax ginseng* Meyer, oligopeptídeos regulam respostas imunes, inata e adaptativa, em camundongos, através do aumento da capacidade de fagocitose por macrófagos, a ativação de células T e de células NK^[32]. Tais efeitos imunomoduladores foram também demonstrados com ginsana, um polissacarídeo isolado de ginseng, em ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado em indivíduos saudáveis. Neste ensaio, foi observado o aumento da atividade de células NK e do nível sérico da citocina TNF- α ^[33]. Já o extrato de espirulina enriquecido com ficocianobilina, um pigmento captador de luz encontrado em cianobactéria e em algumas algas, estimula imunidade inata em humanos, aumentando a produção de IFN- γ e a eliminação do vírus Influenza pelas células NK^[34-36].

Por sua vez, o alho (*Allium sativum* L.) tem sido usado no tratamento de resfriados comuns, influenza e outros tipos de infecções causadas por vírus há centenas de anos^[37-39]. Em uma revisão sistemática sobre o efeito do alho, Reid^[38] concluiu que o consumo de alho pode aumentar a imunidade e prevenir ou controlar as infecções respiratória superiores. Um exemplo foi a avaliação feita por Nantz et al.^[23] através de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com pessoas saudáveis que receberam suplementação de extrato de alho (cápsulas) ou placebo. Tal avaliação demonstrou que, ao longo de 45 dias, houve um aumento na proliferação de células NK e células T nos indivíduos com a suplementação. Em 90 dias, a incidência de gripes e resfriados não foi estatisticamente diferente, porém, o grupo que consumia o extrato de alho

apresentou uma redução significativa na quantidade de sintomas, na duração e na gravidade destas infecções respiratórias. Os efeitos imunomoduladores dos compostos presentes no alho, principalmente alicina, incluem: aumento na proliferação de células NK e células T, estímulo da fagocitose e ativação de macrófagos, estímulo de células dendríticas e produção de imunoglobulina^[23,38-41]. O consumo do alho pode ser realizado na forma de chá, cápsulas de óleo de alho, através da alimentação, em azeite de oliva ou na preparação da comida^[40].

Quanto ao efeito antiviral específico para SARS-CoV-2, análises laboratoriais dos constituintes no óleo essencial extraído de alho identificaram 17 moléculas bioativas, sendo que o dissulfeto e trissulfeto de alicina juntos correspondem ao maior teor (51,3%). Análises computacionais^[42] verificaram a provável interação entre estas substâncias bioativas com duas proteínas importantes no processo de entrada e replicação do vírus SARS-CoV-2 nas células. Thuy et al.^[42] constataram que esses sulfetos interagem fortemente com as duas proteínas do vírus de tal maneira que podem inibi-las e, provavelmente, prevenir a invasão deste vírus. Estudos complementares em células e em animais serão necessários para comprovar esses efeitos.

O alho tem também efeito prebiótico, pois apresenta fruto-oligossacarídeos, que servem como substratos específicos para o crescimento de microrganismos benéficos (probióticos) como *Lactobacillus acidophilus* no trato digestivo^[43,44]. Há um consenso sobre a influência da microbiota comensal (p. ex. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* spp.) na imunidade do indivíduo, intervindo na capacidade de responder às infecções, inclusive respiratórias virais^[45]. Ainda, certos polifenóis, como flavonoides, podem influenciar na composição da microbiota^[46,47]. Assim, a modulação da composição e capacidade metabólica da microbiota por componentes específicos da dieta pode ser uma estratégia promissora para influenciar as respostas imunes contra infecções virais, inclusive no combate ao coronavírus^[48].

De fato, os polifenóis constituem uma grande família de substâncias (flavonoides, ácidos fenólicos, lignanas) que, pela sua ação antioxidante, oferecem uma defesa contra a radiação ultravioleta e, ao mesmo tempo, apresentam efeitos anti-inflamatórios e antivirais^[46,47]. A presença destes polifenólicos em frutas e vegetais, como, por exemplo, a quercetina em cebolas, torna estes nutrientes ideais para o bom funcionamento do sistema imunológico, protegendo contra infecções virais^[49]. A hesperidina, uma flavanona diglicosídeo, está principalmente presente, junto a pectina, no mesocarpo (parte branca) das frutas cítricas, em especial na laranja doce (*Citrus sinensis* L.) e também apresenta atividade anti-inflamatória^[50,51]. Em análises computacionais, foi identificado que a hesperidina interage com duas proteínas fundamentais para a replicação do SARS-CoV-2, sugerindo que possa vir a impedir a replicação viral^[50].

Outro nutracêutico, a própolis, foi proposto na forma de aerossol para aplicação nas mucosas nasal e oral para reduzir ou prevenir a colonização viral, adesão e redução da carga viral, bem como estimular a resposta imune local em infecções por SARS-CoV-2^[52]. Nesta mistura complexa de numerosas substâncias de diferentes plantas colhidas por abelhas, a quercetina é um dos compostos majoritários e sua aplicação nasal permite uma boa absorção e favorece seu efeito imunomodulador^[53].

Uma das características notáveis do sistema imune adaptativo é sua capacidade de gerar memória específica ao patógeno, permanecendo nas pessoas que se recuperam da infecção, ou que foram vacinadas, por um tempo que varia de acordo com o tipo de vírus^[6]. No caso do SARS-CoV-2, este tempo ainda não é bem definido. Experiências com outras doenças virais mostraram que no primeiro contato com o vírus o sistema imune adaptativo é ativado, levando à produção de anticorpos. No segundo contato com

o mesmo vírus, a resposta imune é mais rápida, específica e robusta, e o vírus pode ser neutralizado totalmente ou parcialmente pelos anticorpos específicos, reduzindo a gravidade que a doença teve na primeira vez^[7]. Ainda não está claro na COVID-19 se a gravidade da doença é reduzida numa reinfecção.

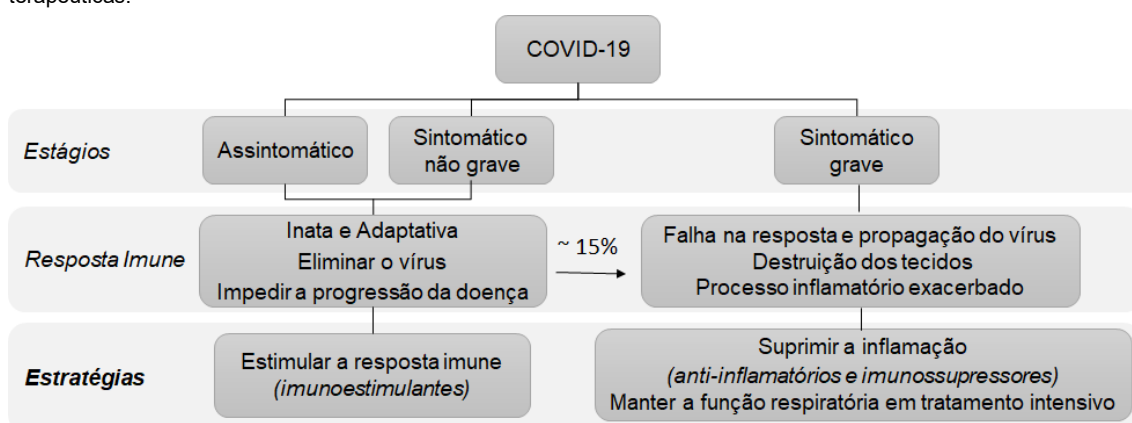
Outra questão ainda desconhecida em relação ao SARS-CoV-2 é a possibilidade de o vírus usar os anticorpos para infectar a célula através de um fenômeno denominado ADE (*antibody-dependent enhancement*). Este fenômeno se baseia na teoria de que anticorpos podem se ligar aos vírus sem os neutralizar, acarretando na potencialização da infecção viral. Os principais fatores que determinam se um anticorpo neutraliza um vírus ou causa ADE são a concentração, a afinidade ao antígeno e o isotipo do anticorpo. No fenômeno ADE, a partícula viral ligada ao anticorpo (IgG) usa o receptor celular que liga anticorpos, Fc γ R, para invadir e replicar na célula hospedeira. A associação de ADE com agravamento de doenças tem sido muito discutida, sobretudo no contexto das infecções pelos vírus da dengue e Zika, com recentes comprovações científicas que dificultam o desenvolvimento de vacinas^[54]. Estudos envolvendo vacinas candidatas ao SARS-CoV-1 demonstraram que os anticorpos induzidos pela vacinação podem levar ao aumento da gravidade da doença pulmonar^[55-57]. Recentemente, Wan et al.^[58] desvendaram o mecanismo molecular pelo qual MERS, um outro coronavírus, induz ADE *in vitro*. O fenômeno reforça a importância de se estudar como estimular o sistema imune, favorecendo a produção de altas concentrações de anticorpos neutralizantes, evitando ADE. Neste contexto, produtos naturais derivados de plantas ou fungos com atividade imunomoduladora podem ter grande potencial.

Potencial uso dos produtos naturais nas distintas fases da COVID-19

A resposta imune induzida pela infecção por SARS-CoV-2 pode apresentar duas fases principais. A fase inicial, na qual ocorre a incubação do vírus, e os pacientes ou são assintomáticos ou manifestam alterações brandas da doença. Neste momento, é essencial a ativação da resposta imune inata, que pode eliminar o vírus de vez, e, ao mesmo tempo, desencadeia a resposta imune adaptativa específica. Se o vírus conseguir ultrapassar a resposta imune inata e se multiplicar, pode causar a destruição de vários tecidos-alvo, ocasionando a segunda etapa da doença, a fase grave. No pulmão, principal órgão afetado da fase grave, as células danificadas pelos vírus induzem uma resposta inflamatória mediada primordialmente por células da imunidade inata como macrófagos e neutrófilos. A inflamação pulmonar é a principal causa das desordens respiratórias que ocorrem nessa fase grave da doença e podem ocasionar a morte do paciente^[59-61].

Desta forma, estratégias terapêuticas diferentes devem ser aplicadas nestas duas fases distintas (**FIGURA 2**). Primeiramente, poder-se-ia intervir com imunoestimulantes para promover uma resposta imune inata antiviral mais forte, antes ou logo após a infecção, para interromper a disseminação viral. E, caso ocorra a progressão para a fase grave da doença, intervir com anti-inflamatórios e imunossupressores^[30]. A aplicação de plantas medicinais anti-inflamatórias nesta segunda fase ainda é um assunto de investigação.

FIGURA 2: Envolvimento do sistema imune nos dois principais estágios da COVID-19 e potenciais estratégias terapêuticas.



A Universidade de Oxford divulgou recentemente resultados preliminares de um estudo clínico controlado e randomizado incluindo mais de 6000 pacientes, no qual foi demonstrado que a administração de dexametasona, um anti-inflamatório esteroidal, reduziu a mortalidade em um terço dos pacientes que se encontravam na fase grave de COVID-19^[62]. Um estudo clínico semelhante foi conduzido na Espanha^[63] com resultados comparáveis. Dexametasona é um medicamento barato e de fácil acesso, mas seu uso pode acarretar diversos efeitos colaterais já bem descritos na literatura^[64- 66].

Sendo assim, é de suma importância o estudo do efeito dos produtos naturais com atividade anti-inflamatória já comprovada em outras doenças para tratamento da COVID-19, como a flavona quercetina^[67], moléculas contendo o grupo 3-metoxi-4-hidroxifenilacetilcarbonil, como a curcumina^[68], gingerol e análogos presentes no gengibre^[69], derivados de ácido cafeico, como seu éster fenilético em própolis^[70], polifenólicos como galato de epigallocatequina em chá verde^[71] e resveratrol na uva preta, suco de uva preta e vinho tinto^[72] (TABELA 1).

TABELA 1: Produtos naturais que poderiam contribuir para a prevenção e/ou controle da infecção por Coronavírus.

Alimento ou suplemento nutricional	Principal componente ativo	Prevenção infecção viral	Imuno-estimulante	Anti-inflamatório
Alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Fabaceae)) raiz	Glicirizina Ácido glicirético	[28]	[26,27,73]	[73,74]
Alho (<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae)) bulbo	Alicina e di-e trissulfetos de alila	[23,42]	[37-41]	[40,75]
Cebola (<i>Allium cepa</i>) bulbo	Quercetina	[49,67]	[49,67]	[76,77]
Cereais (aveia)	<u>β-glucana</u> <u>manoproteínas</u>	[78,79]	[79,80]	[79,80,81]
Chá Verde (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae)) folhas	Galato de epigallocatequina	[82]	[83]	[71,84,85]
Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>) rizoma	Curcuminoides	[86]	[68]	[87]
Espirulina (<i>Spirulina máxima</i>) microalga inteira	Ficocianobilina	[88]	[89]	[90]
Frutas cítricas (laranja doce)	Hesperidina Pectina	[50]	[50, 91,92]	[51,93,94]
Gengibre	Gingeróis	[95]	[96]	[69]
Ginseng	Oligopeptídeos Ginsasa (polisacarídeo)	[97]	[98]	[99]
Lêvedo de cerveja	β-glucana	[100,101]	[102]	[103]

	Manoproteínas			
Maçã	Pectina Ácido ursólico	[104,105]	[24,106]	[107,108]
Prebióticos (vegetais e frutas)	Polifenólicos esp.. flavonoides	[43-45,53, 109,110,111, 112]	[43-45,48,49,67,113]	[46,53,67,94,114]
Própolis (spray nasal ou oral)	Polifenólicos etc.	[52,115]	[53,70,115,116]	[70]
Uva, suco de uva ou vinho tinto	Resveratrol Flavonoides	[117]	[118]	[118,72,119]

Importante: alguns produtos podem causar efeito adverso. Procure orientação de profissionais qualificados.

Outro fator importante na busca por um sistema imune saudável é compreender que este também sofre alteração ao longo do processo de envelhecimento. A imunossenescência é um estado de deterioração gradual do sistema imunológico inato ou adaptativo, resultando em aumento da vulnerabilidade às doenças infecciosas, diminuição de resposta à vacinação, suscetibilidade às doenças inflamatórias relacionadas à idade e alterações na composição da microbiota^[119,120]. A Organização Mundial da Saúde declarou que todas as pessoas, independentemente da faixa etária, estão em risco de contrair o vírus SARS-CoV-2 e desenvolver a COVID-19^[121]. Porém, as pessoas que possuem alterações fisiológicas, especialmente no sistema imunológico, associado ao envelhecimento e presença de doenças crônicas apresentam maior risco em desenvolver a fase grave^[120]. Algumas alterações imunológicas podem ser influenciadas por intervenções farmacológicas e nutricionais, pela ingestão de nutrientes bioativos e suplementos^[119].

Conclusão

Conclui-se que, além da prevenção da COVID-19 através dos protocolos relativos à correta utilização de máscara, isolamento social e higienização das mãos; há evidências que sugerem que o consumo diário de alimentos, tais como: lêvedo de cerveja, frutas ricas em pectina, alcaçuz, chá verde, cúrcuma, alho e cebola podem contribuir para ativação do sistema imune de forma a torná-lo mais alerta para esta possível infecção. Ao mesmo tempo, o consumo de alimentos ou aditivos nutricionais contendo atividade anti-inflamatória pode reduzir o risco da fase mais grave da doença.

Agradecimentos

À pesquisadora Rita de Fátima Favoreto pela pesquisa de literatura científica e ao Grupo de Pesquisa COVID-19/ CIBS/Farmanguinhos pela colaboração e sugestões.

Referências

1. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. **Molecules**. 2016; 21(5): 559. ISSN 1420-3049. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
2. Rates SM. Plants as source of drugs. **Toxicon**. 2001; 39(5): 603-13. ISSN 0041-0101. [\[CrossRef\]](#).
3. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Braz J Med Biol Res**. 2000; 33(2): 179-89. [\[CrossRef\]](#).
4. Cragg GM, Newman DJ, Snader KM. Natural products in drug discovery and development. **J Nat Prod**. 1997; 60(1): 52-60. [\[CrossRef\]](#).

5. Medzhitov R, Janeway CJr. Innate immunity. **N Engl J Med**. 2000; 343(5): 338-44. ISSN 1533-4406. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)].
6. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. **Allergy Asthma Clin Immunol**. 2018; 14(Suppl 2): 49. [[CrossRef](#)].
7. Martinez RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. **Emerg Infect Dis**. 2020; 26(9): 2005-2015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
8. Cao P, McCaw JM. The mechanisms for within-host influenza virus control affect model-based assessment and prediction of antiviral treatment. **Viruses**. 2017; 9(8):197. [[CrossRef](#)].
9. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like Receptor Signaling Pathways. **Front Immunol**. 2014; 5: 461. [[CrossRef](#)].
10. Belvin MP, Anderson KV. A Conserved Signaling Pathway: The Drosophila Toll-Dorsal Pathway. **Annu Rev Cell Dev Biol**. 1996; 12: 393-416. [[CrossRef](#)].
11. Hajishengallis G, Lambris JD. More than complementing Tolls: complement-Toll-like receptor synergy and crosstalk in innate immunity and inflammation. **Immunol Rev**. 2016; 274(1): 233-244. [[CrossRef](#)].
12. Loo YM, Gale JrM. Immune signaling by RIG-I-like receptors. **Immunity**. 2011; 34(5): 680-692. [[CrossRef](#)].
13. Saijo S, Iwakura Y. Dectin-1 and dectin-2 in innate immunity against fungi. **Int Immunol**. 2011; 23(8): 467-72. [[CrossRef](#)].
14. Reid DM, Gow NAR, Brown GD. Pattern recognition: Recent insights from dectin-1. **Curr Opin Immunol**. 2009; 21(1): 30-7. [[CrossRef](#)].
15. Gow NAR, Netea MG, Munro CA, Ferwerda G, Bates S, Mora-Montes HM et al. Immune recognition of *Candida albicans* beta-glucan by dectin-1. **J Infect Dis**. 2007; 196(10): 1565-71. [[CrossRef](#)].
16. Derengowski LS. **Caracterização da resposta de fungos patogênicos a diferentes condições de interação intra e inter-reinos**. 2011. 177 f., il. Tese de Doutorado [Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular] - Universidade de Brasília, Brasília, 2011. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 8 jun. 2020.
17. Araújo VBS. **Obtenção de manoproteína e β -glucana de levedura descartada em cervejaria com potencial para aplicação em alimentos**. Tese de mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos] - Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, 2014. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 8 jun. 2020.
18. Magnani M, Castro-Gómez RJH. β -glucana from *Saccharomyces cerevisiae*: constitution, bioactivity and obtaining. **Semina: Ciên Agr**. 2008; 29(3): 631-650.
19. Klis FM. Review: Cell Wall Assembly in Yeast. **Yeast**. 1994; 10(7): 851-69. [[CrossRef](#)].
20. Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. **Physiol Behav**. 2008; 94(2): 276-84. PMID: 18222501. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
21. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, Chattopadhyay S, Gewirtz AT, Joe B et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. **Physiol Genomics**. 2020; 52(5): 217-221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
22. Zhang B, Chassaing B, Shi Z, Uchiyama R, Zhang Z, Denning TL et al. Viral infection. Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18. **Sci**. 2014; 346(6211): 861-5. [[CrossRef](#)].

23. Nantz MP, Rowe CA, Muller CE, Creasy RA, Stanilka JM, Percival SS. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and $\gamma\delta$ -T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. **Clin Nutr**. 2012; 31(3): 337-44. [[CrossRef](#)].
24. Seyfried M, Soldera-Silva A, Bovo F, Stevan-Hancke FR, Maurer JBB, Zawadzkiabaggio SF. Pectinas de plantas medicinais: características estruturais e atividades imunomoduladoras. **Rev Bras PI Med**. 2016; 18(1): 201-214. [[Link](#)].
25. Tostes JBF, Nakamura MJ, de Saboya CGF, Mazzei JL, Siani AC. Efficient and selective method to separate triterpene acids by direct treatment of apple peels with alkaline ethanol. **Separ Sci Technol**. 2016; 51(12): 1986-1993. [[CrossRef](#)].
26. Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in mice. **Microbiol Immunol**. 1982; 26(6): 535-9. [[CrossRef](#)].
27. Graebin CS. The pharmacological activities of glycyrrhizinic acid ("glycyrrhizin") and glycyrrhetic acid. **Sweeteners**. 2018; 245-261. [[CrossRef](#)].
28. Hoever G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, Tolstikov GA et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. **J Med Chem**. 2005; 48(4): 1256-9. [[CrossRef](#)].
29. Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. **Arthritis Res**. 2002; 4(Suppl 3): S127-32. [[CrossRef](#)].
30. Schijns V, Lavelle EC. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. **Eur J Immunol**. 2020; 50(7): 932-938. [[CrossRef](#)].
31. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. **Nature**. 2020. [[CrossRef](#)].
32. He LX, Ren JW, Liu R, Chen QH, Zhao J, Wu X et al. Ginseng (*Panax ginseng* Meyer) oligopeptides regulate innate and adaptive immune responses in mice via increased macrophage phagocytosis capacity, NK cell activity and Th cells secretion. **Food Funct**. 2017; 8(10): 3523-3532. [[CrossRef](#)].
33. Cho YJ, Son HJ, Kim KS. A 14-week randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ginseng polysaccharide (Y-75). **J Transl Med**. 2014; 12: 283. [[CrossRef](#)].
34. Hirahashi T, Misako MM, Kaoru K, Yoshiko Y, Michio UM, Tsukasa ST. Activation of the human innate immune system by *Spirulina*: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of *Spirulina platensis*. **Int Immunopharmacol**. 2002; 2(4): 423-34. [[CrossRef](#)].
35. Chen Y, Chang G, Kuo S, Huang S, Hu I, Lo Y et al. Well-tolerated *Spirulina* extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality. **Sci Rep**. 2016; 6: 24253. [[CrossRef](#)].
36. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. **Prog Cardiovasc Dis**. 2020. [[CrossRef](#)].
37. Alam K, Hoq O, Uddin S. Medicinal plant *Allium sativum* - A review. **J Med PI Studies**. 2016; 4(6): 72-79. ISSN 2320-3862. [[Link](#)].
38. Reid K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: An updated meta-analysis and review. **J Nutr**. 2016; 146(2): 389S-396S. [[CrossRef](#)].
39. Donma MM, Donma O. The effects of *allium sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection. **Med Hypotheses**. 2020; 144: 109934. [[CrossRef](#)].

40. Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa RI, Flores-Gutiérrez EQ, Reyes-Grajeda JP, Carrera-Quintanar L et al. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. **J Immunol Res**. 2015; 2015: 401630. [[CrossRef](#)].
41. Kyo E, Uda N, Kasuga S, Itakura Y. Immunomodulatory effects of aged garlic extract. **The J Nutr**. 2001; 131(3): 1075S–1079S. [[CrossRef](#)].
42. Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Loan HTP et al. Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. **ACS Omega**. 2020; 5(14): 8312-8320. [[CrossRef](#)].
43. Chen K, Xie K, Liu Z, Nakasone Y, Sakao K, Hossain A, Hou DX. Preventive effects and mechanisms of garlic on dyslipidemia and gut microbiome dysbiosis. **Nutrients**. 2019; 11(6): 1225. [[CrossRef](#)].
44. Sunu P, Sunarti D, Mahfudz LD, Yunianto VD. Prebiotic activity of garlic (*Allium sativum*) extract on *Lactobacillus acidophilus*. **Vet World**. 2019; 12(12): 2046-2051. [[CrossRef](#)].
45. Shinde T, Hansbro PM, Sohal SS, Dingle P, Eri R, Stanley R. Microbiota modulating nutritional approaches to countering the effects of viral respiratory infections Including SARS-CoV-2 through promoting metabolic and immune fitness with probiotics and plant bioactives. **Microorganisms**. 2020; 8(6): E921. [[CrossRef](#)].
46. Ozdal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. **Nutrients**. 2016; 8(2): 78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
47. Williamson G, Kay CD, Crozier A. The bioavailability, transport, and bioactivity of dietary flavonoids: A review from a historical perspective. **Comp Rev Food Sci Food Safety**. 2018; 17: 1054-1112. [[CrossRef](#)].
48. Baud D, Agri VD, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. **Front Public Health**. 2020; 8: 186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
49. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. **Nutrients**. 2020; 12: 1181.
50. Bellavite P, Donzelli A. Hesperidin and SARS-CoV-2: New light on the healthy functions of citrus fruit. **Preprints 2020**; 2020060321. [[CrossRef](#)].
51. Barreca D, Mandalari G, Calderaro A, Smeriglio A, Trombetta D, Felice MR et al. *Citrus flavones*: an update on sources, biological functions, and health promoting properties. **Plants (Basel)**. 2020 Feb. 26; 9(3): 288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
52. Bachevski D, Damevska K, Simeonovski V, Dimova M. Back to the basics: Propolis and COVID-19. **Dermatol Ther**. 2020: e13780. [[CrossRef](#)].
53. Williamson G, Kerimi A. Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. **Bioch Pharmacol**. 2020; 178: 114123. [[CrossRef](#)].
54. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran E, Mercado JC, Kuan G, Gordon A et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. **Sci**. 2017; 358: 929-932. [[CrossRef](#)].
55. Ricke DO, Malone RW. Medical Countermeasures Analysis of 2019-nCoV and Vaccine Risks for Antibody-Dependent Enhancement (ADE). **Preprints 2020**. [[CrossRef](#)]. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 1 jun. 2020.
56. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL et al. Immunization With SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge With the SARS Virus. **PLoS One**. 2012; 7(4): e35421. [[CrossRef](#)].

57. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. **JCI Insight**. 2019; 4(4): e123158. [[CrossRef](#)].
58. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. **J Virol**. 2020; 94(5): e02015-19. [[CrossRef](#)].
59. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. **Cell Res**. 2020; 30: 367-369. [[CrossRef](#)].
60. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med**. 2020; 8(4): 420-422. [[CrossRef](#)].
61. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Version 2. **Cell Death Differ**. 2020; 27(5): 1451-1454. [[CrossRef](#)].
62. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. **N Engl J Med**. 2020. [[CrossRef](#)].
63. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. **Lancet Respir Med**. 2020; 8(3): 267-276. [[CrossRef](#)].
64. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. **Respir Med**. 2006; 100(8): 1307-17. [[CrossRef](#)].
65. Olsen PC, Kitoko JZ, Ferreira TP, de-Azevedo CT, Arantes AC, Martins MA. Glucocorticoids decrease Treg cell numbers in lungs of allergic mice. **Eur J Pharmacol**. 2015; 747: 52-8. [[CrossRef](#)].
66. Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, De Vries JH, Hollmann MW et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. **Cochrane Database Syst Rev**. 2018; 8(8): CD011940. [[CrossRef](#)].
67. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S et al. Quercetin, inflammation and immunity. **Nutrients**. 2016; 8(3): 167. [[CrossRef](#)].
68. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. **Foods**. 2017; 6(10): 92. [[CrossRef](#)].
69. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. **Int J Prev Med**. 2013; 4(Suppl 1): S36-42. [[PubMed](#)].
70. Murtaza G, Sajjad A, Mehmood Z, Shah SH, Siddiqi AR. Possible molecular targets for therapeutic applications of caffeic acid phenethyl ester in inflammation and cancer. **J Food Drug Anal**. 2015; 23(1): 11-18. [[CrossRef](#)].
71. Ohishi T, Goto S, Monira P, Isemura M, Nakamura Y. Anti-inflammatory action of green tea. **Anti-inflamm Antiallergy Agents Med Chem**. 2016; 15(2): 74. [[CrossRef](#)].
72. Coutinho DS, Pacheco MT, Frozza RL, Bernardi A. Anti-Inflammatory effects of resveratrol: mechanistic insights. **Int J Mol Sci**. 2018; 19(6): 1812. [[CrossRef](#)].
73. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, Niwa, Y. Mechanism of Anti-Inflammatory Action of Glycyrrhizin: Effect on Neutrophil Functions Including Reactive Oxygen Species Generation. **PI Med**. 1991; 57(2): 119-12. [[CrossRef](#)].
74. Račková L, Jančinová V, Petříková M, Drábíková, K, Nosál R, Štefek M et al. Mechanism of anti-inflammatory action of liquorice extract and glycyrrhizin. **Nat Prod Res**. 2007; 21 (14): 1234-1241. [[CrossRef](#)].

75. Hussein HJ, Hadi HI, Yahya HM. A Review: Anti-microbial, Anti-inflammatory effect and Cardiovascular effects of Garlic: *Allium sativum*. **Res J Pharm Tech**. 2017; 10(11): 4069-4078. [[CrossRef](#)].
76. Dorsch W, Schneider E, Bayer T, Breu W, Wagner H. Anti-Inflammatory Effects of Onions: Inhibition of Chemotaxis of Human Polymorphonuclear Leukocytes by Thiosulfinates and Cepaenes. **Int Arch Allergy Immunol**. 1990; 92: 39-42. [[CrossRef](#)].
77. Amin M, Putra KS, Amin IF, Earlia N, Maulina D, Lukiati B et al. Quercetin: the bioactive compound from *Allium cepa* L. as anti-inflammation based on in silico screening. **Biol Med Nat Prod Chem**. 2018; 7(1): 27-31. [[CrossRef](#)].
78. Murphy EA, Davids JM, Brown AS, Carmichael MD, Carson JA, van Rooijen N et al. Benefits of oat β -glucan on respiratory infection following exercise stress: role of lung macrophages. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2008; 294(5): R1593-9. [[CrossRef](#)].
79. Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carmichael MD, Ghaffar A, Mayer EP. Effects of oat beta-glucan on innate immunity and infection after exercise stress. **Med Sci Sports Exerc**. 2004; 36(8): 1321-7. [[CrossRef](#)].
80. Volman JJ, Mensink RP, Ramakers JD, de Winther MP, Carlsen H, Blomhoff R et al. Dietary (1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 4)-beta-D-glucans from oat activate nuclear factor-kappaB in intestinal leukocytes and enterocytes from mice. **Nutr Res**. 2010 Jan; 30(1): 40-8. [[CrossRef](#)].
81. Engstad CS, Engstad RE, Olsen J-O, Osterud B. The effect of soluble beta-1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. **Int Immunopharmacol**. 2002; 2(11): 1585-97. [[CrossRef](#)].
82. Song J-M, Lee K-H, Seong B-L. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. **Antiviral Res**. 2005; 68(2): 66-74. [[CrossRef](#)].
83. Pae M, Wu D. Immunomodulating effects of epigallocatechin-3-gallate from green tea: mechanisms and applications. **Food Funct**. 2013; 4(9): 1287-303. [[CrossRef](#)].
84. Lambert JD, Sang S, Hong J, Yang CS. Anticancer and Anti-inflammatory Effects of Cysteine metabolites of the Green Tea Polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate. **J Agric Food Chem**. 2010; 58(18): 10016-10019. [[CrossRef](#)].
85. Cavet ME, Harrington KL, Vollmer TR, Ward KW, Zhang JZ. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate in human corneal epithelial cells. **Mol Vision**. 2011; 17: 533-542.
86. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **Biomed Res Int**. 2014; 186864. [[CrossRef](#)].
87. Ramsewak RS, DeWitt DL, Nair MG. Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from *Curcuma longa*. **Phytomedicine**. 2000; 7(4): 303-8. [[CrossRef](#)].
88. Chen Y-H, Chang G-K, Kuo S-M, Huang S-Y, Hu I-C, Lo Y-L et al. Well-tolerated Spirulina extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality. **Sci Rep**. 2016; 6: 24253. [[CrossRef](#)].
89. Ravi M, De SL, Azharuddin, S, Paul SFD. The beneficial effects of spirulina focusing on its immunomodulatory and antioxidant properties. **Nutr Diet Suppl**. 2010; 2: 73-83. [[CrossRef](#)].
90. Rasool M, Sabina EP, Lavanya B. Anti-inflammatory Effect of *Spirulina fusiformis* on Adjuvant-Induced Arthritis in Mice. **Biol Pharm Bull**. 2006; 29(12): 2483-2487. [[CrossRef](#)].

91. Perche O, Vergnaud-Gauduchon J, Morand C, Dubray C, Mazur A, Vasson MP. Orange juice and its major polyphenol hesperidin consumption do not induce immunomodulation in healthy well-nourished humans. **Clin Nutr.** 2014; 33(1): 130-135. [[CrossRef](#)].
92. Popov SV, Ovodov YS. Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. **Biochem (Mosc).** 2013; 78(7): 823-35. [[CrossRef](#)].
93. Crespo ME, Gálvez J, Cruz T, Ocete MA, Zarzuelo A. Anti-Inflammatory Activity of Diosmin and Hesperidin in Rat Colitis Induced by TNBS. **PI Med.** 1999; 65(7): 651-653. [[CrossRef](#)].
94. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. **Farmaco.** 2001; 56(9): 683-687. [[CrossRef](#)].
95. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. **J Ethnopharmacol.** 2012; 145(1): 146-151. [[CrossRef](#)].
96. Carrasco FR, Schmidt G, Romero AL, Sartoretto JL, Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA, et al. Immunomodulatory activity of *Zingiber officinale* Roscoe, *Salvia officinalis* L. and *Syzygium aromaticum* L. essential oils: evidence for humor- and cell-mediated responses. **J Pharm Pharmacol.** 2009; 61(7): 961-7. [[CrossRef](#)].
97. Im K, Kim J, Min H. Ginseng, the natural effectual antiviral: Protective effects of Korean Red Ginseng against viral infection. **J Ginseng Res.** 2016; 40(4): 309-314. [[CrossRef](#)].
98. Lee JS, Hwang HS, Ko EJ, Lee YN, Kwon YM, Kim MC et al. Immunomodulatory activity of red ginseng against influenza A virus infection. **Nutrients.** 2014; 6 (2): 517-29. [[CrossRef](#)].
99. Park J, Cho J. Anti-inflammatory effects of ginsenosides from *Panax ginseng* and their structural analogs. **Afr J Biotechnol.** 2009; 8(16): 3682-3690. eISSN 1684-5315. [[Link](#)].
100. Jung K, Ha Y, Ha S-K, Han DU, Kim D-W, Moon WK et al. Antiviral effect of *Saccharomyces cerevisiae* beta-glucan to swine influenza virus by increased production of interferon-gamma and nitric oxide. **J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.** 2004; 51(2): 72-6. [[CrossRef](#)].
101. Rhee S-K, Icho T, Wickner RB. Structure and nuclear localization signal of the SK13 antiviral protein of *Saccharomyces cerevisiae*. **Yeast.** 1989; 5(3). [[CrossRef](#)].
102. Pelizon AC, Kaneno R, Soares AMVC, Meira DA, Sartori A. Immunomodulatory Activities Associated with beta-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*. **Physiol Res.** 2005; 54(5): 557-564. [[PubMed](#)].
103. Du B, Lin C, Bian Z, Xu B. An insight into anti-inflammatory effects of fungal beta-glucans. **Tren Food Sci Technol.** 2015; 41(1): 49-59. [[CrossRef](#)].
104. Konowalchuk J, Speirs JI. Antiviral effect of apple beverages. **Appl Environ Microbiol.** 1978; 36(6): 798-801. [[CrossRef](#)].
105. Suárez B, Álvarez AL, García YD, del Barrio G, Lobo AP, Parra F. Phenolic profiles, antioxidant activity and *in vitro* antiviral properties of apple pomace. **Food Chem.** 2010; 120(1): 339–342. [[CrossRef](#)].
106. El-Gamal YM, Elmasry OA, El-Ghoneimy DH, Soliman MI. Immunomodulatory effects of food. **Egypt J Pediatr Allergy Immunol.** 2011; 9(1): 3-13. [[Link](#)].
107. Lee EH, Park HJ, Kim BO, Choi HW, Park KI, Kang IK, et al. Anti-inflammatory effect of *Malus domestica* cv. Green ball apple peel extract on Raw 264.7 macrophages. **J Applied Biol Chem.** 2020; 63(2): 117-123. [[CrossRef](#)].

108. Checker R, Sandur SK, Sharma D, Patwardhan RS, S. Jayakumar S, Kohli V et al. Potent Anti-Inflammatory Activity of Ursolic Acid, a Triterpenoid Antioxidant, Is Mediated through Suppression of NF- κ B, AP-1 and NF-AT. **PLoS One**. 2012; 7(2): e31318. [[CrossRef](#)].
109. Yang F, Zhang Y, Tariq A, Jiang X, Ahmed Z, Zhihao Z et al. Food as medicine: A possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). **Phytother Res**. 2020: [[CrossRef](#)].
110. Annunziata G, Zamparelli MS, Santoro C, Ciampaglia R, Stornaiuolo M, Tenore GC et al. May Polyphenols Have a Role Against Coronavirus Infection? An Overview of *in vitro* Evidence. **Front Med (Lausanne)**. 2020; 7: 240. [[CrossRef](#)].
111. Paraiso IL, Revel JS, Stevens JF. Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. **Curr Opin Food Sci**. 2020; 32: 149-155. [[CrossRef](#)].
112. Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Roles of flavonoids against coronavirus infection. **Chem Biol Interact**. 2020; 328: 109211. [[CrossRef](#)].
113. Chirumbolo S, Marzotto M, Conforti A, Vella A, Ortolani R, Bellavite P. Bimodal action of the flavonoid quercetin on basophil function: An investigation of the putative biochemical targets. **Clin Molec Allergy**. 2010; 8: 13. [[CrossRef](#)].
114. González-Gallego J, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. **Nutr Hosp**. 2007; 22(3): 287-93.
115. Rodríguez LCM, Villalba SCL, Solarte WN. Propiedades del propóleo como aditivo natural funcional en la nutrición animal. **Biosalud**. 2011; 10(2): 101-111.
116. Fischer G, Hübner SO, Vargas GD, Vidor T. Imunomodulação pela própolis. **Arq. Inst Biol**. 2008; 75(2): 247-253.
117. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. **Biomedicines**. 2018; 6(3):91. [[CrossRef](#)].
118. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RHF, Ito K et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**. 2004; 287(4): L774-L783. [[CrossRef](#)].
119. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. **Front Immunol**. 2019; 10: 2247. [[CrossRef](#)].
120. Salimi S, Hamlyn JM. COVID-19 and crosstalk with the hallmarks of aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 2020 Sep 16; 75(9): e34-e41. glaa149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
121. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 29 jul. 2020.

Histórico do artigo | Submissão: 21/10/2020 | Aceite: 14/07/2021 | Publicação: 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Ghilosso-Bortolini R, Olsen PC, Gilbert B. Combatendo a COVID-19 através do fortalecimento do sistema imune com produtos naturais. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 523-537. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1108>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



O uso de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais por gestantes

The use of phytotherapy medicines and medicinal plants by pregnant women

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1176>

Pires, Cátia de Almeida¹; Andrade, Gabriela Braga²; Oliveira, Ohana Luiza Santos de^{2*}.

¹Faculdade Maria Milza (FAMAM), Departamento de Ciências Farmacêuticas, BR-101, Governador Mangabeira, CEP 44350-000, BA, Brasil.

²Faculdade Maria Milza (FAMAM), Departamento de Ciências da Saúde, Biomedicina, BR-101, Governador Mangabeira, CEP 44350-000, BA, Brasil.

*Correspondência: ohana.biomedica@yahoo.com.br.

Resumo

O uso de fitoterápicos e plantas medicinais no período gestacional é alvo de discussões quanto a sua segurança, principalmente nos três primeiros meses, que podem levar a abortos espontâneos e malformações. Pelo seu uso popular, esses tornam-se uma alternativa, principalmente pelas gestantes, sendo empregados no tratamento de infecções, dor, ansiedade, distúrbios do sono e sintomas da gravidez. Assim, o objetivo desse estudo foi verificar quais fitoterápicos e plantas medicinais podem ou não ser utilizados tanto para tratamento quanto para prevenção de patologias em gestantes no Brasil, correlacionando com a relevância da correta orientação para o uso seguro. Trata-se de uma revisão integrativa, com buscas feitas nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS. Percebeu-se que as gestantes demonstraram confiança em usar as ervas, não sendo uma prática comumente informada aos profissionais. As mais usadas são: boldo, erva-doce, hortelã, camomila, erva cidreira, canela, poejo, capim santo e alho, sendo a maioria descrita pela Resolução SES nº 1757, de 18 de fevereiro de 2002, como tóxicas a esse grupo. Portanto, são necessários mais estudos com relação ao uso da fitoterapia e seus efeitos adversos em gestantes, bem como a devida orientação a esse público-alvo.

Palavras-chave: Fitomedicina. Gravidez. Terapias complementares. Conhecimento popular.

Abstract

The use of herbal medicines and medicinal plants during pregnancy is the subject of discussions about their safety, especially in the first three months, which can lead to spontaneous abortions and malformations. Due to their popular use, these become an alternative, mainly for pregnant women, being used to treat infections, pain, anxiety, sleep disorders and pregnancy symptoms. Thus, the objective of this study was to verify which phytotherapics and medicinal plants may or may not be used for both treatment and prevention of pathologies in pregnant women in Brazil, correlating with the relevance of the correct guidance for safe use. It is an integrative review, with searches made in the PubMed, SciELO and VHL databases. It was noticed

that the pregnant women showed confidence in using the herbs, not being a practice commonly informed to the professionals. The most used are: boldo, fennel, mint, chamomile, lemongrass, cinnamon, pennyroyal, capim santo and garlic, most of which are described by SES Resolution No. 1757 of February 18, 2002 as toxic to this group. Therefore, further studies are needed regarding the use of phytotherapy and its adverse effects on pregnant women, as well as the proper guidance to this target audience.

Keywords: Phytomedicine. Pregnancy. Complementary therapies. Popular knowledge.

Introdução

No Brasil existe uma diversidade de plantas medicinais que são utilizadas, popularmente, como tratamento para algumas patologias^[1]. Desse modo, existem políticas públicas no país que inserem as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos como opção de uso terapêutico na rede pública de saúde, no intuito de promover melhorias na qualidade de vida da população^[2].

Considera-se como planta medicinal aquelas que contém princípios bioativos com propriedades profiláticas ou terapêuticas, sendo seu uso regularizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Já os medicamentos obtidos a partir do uso exclusivo de matérias-primas vegetais são conhecidos como fitoterápicos, tendo eficácia e segurança comprovadas por estudos científicos^[3].

Com base nisso, o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos requer bastante estudo sobre seus princípios. Deve-se ter conhecimentos físicos, químicos e biológicos, além de realizar ensaios pré-clínicos antes da distribuição nos comércios^[4]. Medicamentos fitoterápicos contém derivados de vegetais e geralmente são comercializados nas formas de xarope, drágeas, comprimidos, cápsulas, sachês, cremes e pomadas^[5].

Mesmo com o incentivo da indústria farmacêutica para o uso de medicamentos, as pessoas estão, cada vez mais, utilizando práticas auxiliares de cuidados com a saúde, como por exemplo o emprego das plantas medicinais, no intuito de curar ou aliviar algumas enfermidades. Esse uso se dá pelo conhecimento empírico repassado entre as gerações, bem como pelo fato de os usuários optarem por alternativas que possuam menos efeitos colaterais^[6].

Contudo, existem substâncias presentes em algumas plantas que podem levar a efeitos adversos devido aos componentes próprios, bem como a existência de contaminantes ou adulterantes nas preparações fitoterápicas. Isso faz com que exista um controle de qualidade em todas as etapas, que vão desde o cultivo, coleta, preparo, extração dos componentes, até a elaboração final^[7].

As gestantes correspondem a um grupo específico que necessita de orientações e cuidados com relação a utilização dessas ervas. Uma parcela desses vegetais não está cientificamente descrita no tocante de sua composição química ou comprovada a sua eficácia em grávidas. Outro fator preocupante são os danos que essas plantas medicinais podem causar no desenvolvimento fetal e pós-fetal, além de poder comprometer também a saúde materna. Alguns dos possíveis efeitos retratados na literatura são: embriotóxicos, abortivos e teratogênicos^[8].

A falta de conhecimento sobre esses efeitos associado ao seu uso incorreto durante o período da gestação, evidencia a necessidade do surgimento de novos estudos que investiguem os tipos de vegetais que oferecem

riscos à saúde desse grupo. Além disso se faz necessário expandir esse conhecimento por meio dos profissionais e, conseqüentemente, para as próprias gestantes. Desse modo, será analisada a relação risco-benefício ao indicar alguma planta ou fitoterápico, tendo conhecimento dos riscos a que estão sendo expostas^[9].

As espécies comumente usadas no período gestacional são: *Matricaria chamomilla* L. “camomila”, *Zingiber officinale* Roscoe “gingibre”, espécies dos gêneros *Mentha* L. e *Echinacea* Moench, *Allium sativum* L. “alho”, “cranberry” *Vaccinium* subg. *Oxycoccus* L. e *Aloe vera* (L.) Burm.f. “babosa”^[10].

Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar quais plantas medicinais e fitoterápicos podem ou não ser empregados para tratamento e prevenção de patologias em gestantes no Brasil, correlacionando com a relevância da correta orientação para o uso seguro.

A lei 8.080/90 define as diretrizes para a organização e funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS). Tal legislação pactua a saúde como direito de todos e dever do Estado, que por sua vez deve garantir um acesso unitário e igualitário as ações e serviços de saúde. Dentre essas ações está a política de medicamentos e 12 fitoterápicos, cujas recomendações vêm sendo a de implantação da fitoterapia no âmbito do SUS. Desde então, essa vem se consolidando como possibilidade terapêutica no tratamento de patologias^[11].

Em 2006, o governo federal aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) pelo decreto de nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Constitui-se assim em partes fundamentais das políticas públicas de saúde e desenvolvimento social e econômico, como um dos componentes indispensáveis de transversalidade na efetivação de ato capaz de promover melhorias na qualidade de vida dos cidadãos brasileiros^[12]. Assim, as indústrias farmacêuticas ganharam seu destaque para comercialização desses produtos fitoterápicos com o alvará da ANVISA em 2010, com base na RDC 17/2010^[13].

No Sistema Único de Saúde (SUS) são implementados programas na Atenção Básica em Saúde (ABS) e, em centros educacionais para abordar sobre o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. A população normalmente utiliza plantas medicinais sem saber da eficácia e dos cuidados a serem tomados quanto a preparação e quais são benéficas para tratar os sintomas^[12].

Desse modo, para que se garanta a prevenção, promoção e recuperação à saúde, o SUS, a fim de estender o acesso aos medicamentos, disponibiliza 12 fitoterápicos com agentes químicos e ativos para tratar algumas patologias. Esses fitoterápicos devem possuir o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), devendo ser utilizado sob orientação e prescrição médica habilitada a prescrever fitoterápicos que estão disponíveis em 13, das 14 unidades básicas de saúde cadastradas, que são: Acre, Amazonas, Bahia, Espírito Santo, Goiás, Pará, Paraíba, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Sergipe, São Paulo, Tocantins e Distrito Federal e, logo em seguida, o paciente pode retirar seu medicamento fitoterápico em uma das farmácias das unidades^[14].

Materiais e Métodos

Na presente revisão de literatura integrativa, foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed (Public Medline), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) no mês de janeiro de 2021. Para tanto, foram utilizadas as seguintes combinações de termos na busca

avançada: “fitoterapia” and “gestantes”; “plantas medicinais” and “gestantes” e “gestantes” and “toxicidade”, delimitando os resultados encontrados apenas ao grupo alvo do estudo.

Esse tipo de estudo caracteriza-se como um método de revisão mais amplo, pois permite incluir literatura teórica e empírica, bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas (quantitativa e qualitativa). Além disso, esse tipo de revisão permite que seja feito o resumo de determinados assuntos, apontando a existência de lacunas de conhecimentos que podem ser preenchidas por novos estudos^[15].

Para isso, foram seguidas as etapas de uma revisão integrativa: definição da pergunta científica; busca textual; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados ^[16]. Pesquisou-se quais os estudos retratavam a existência de plantas medicinais e fitoterápicos que podem ou não ser utilizados por gestantes e qual a relação do que se tem disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para essas mulheres.

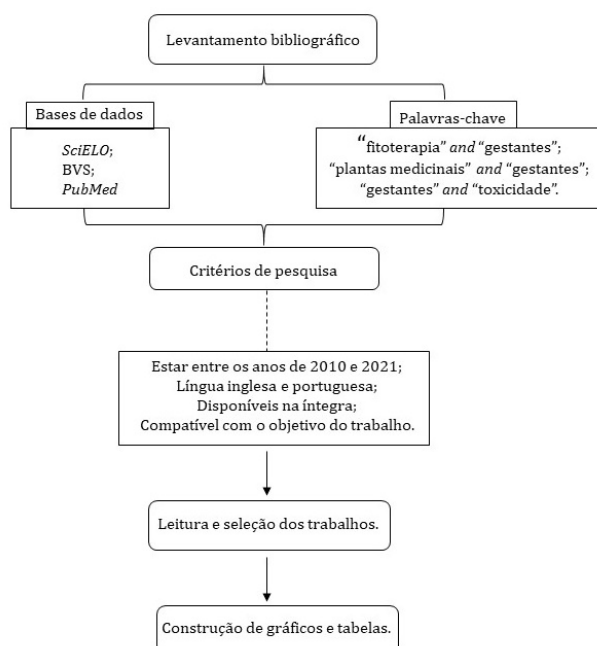
Alguns critérios foram utilizados para selecionar os trabalhos, como: publicações em língua inglesa ou portuguesa que estivessem disponíveis na íntegra de forma gratuita, que retratassem o tema desse trabalho e que tivessem sido publicadas nos últimos 11 anos (2010-2021), sendo eliminados livros e outras publicações que não se enquadrassem nesses critérios.

Para a escolha dos artigos, realizou-se superficialmente a leitura dos títulos e resumos no intuito de averiguar a similaridade com o tema buscado. Os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra e organizados em uma tabela criada no Microsoft Word®.

Já a análise dos mesmos foi feita por meio da construção de um gráfico no Microsoft Excel®, representando os descritores utilizados e a quantidade de estudos encontrados em cada uma das bases usadas.

Os passos metodológicos foram esquematizados e estão disponíveis na **FIGURA 1**, retratando desde as bases de dados e palavras-chave utilizadas até o processo de análise e construção do trabalho.

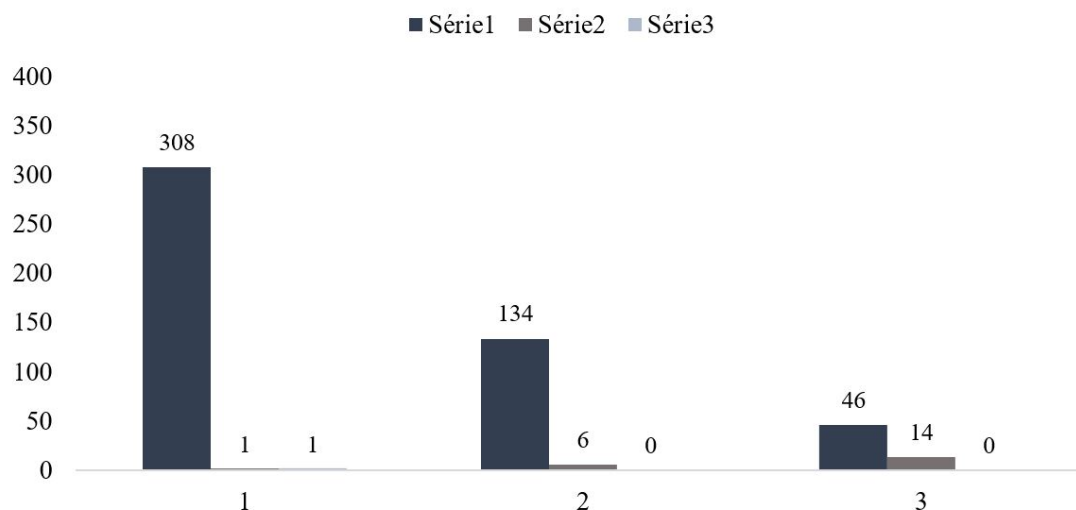
FIGURA 1: Esquema das etapas de construção metodológica.



Resultados e Discussão

Na busca, utilizando os descritores selecionados, foram encontradas 510 publicações, distribuídas nas bases de dados como mostra o **GRÁFICO 1**.

GRÁFICO 1: Distribuição dos artigos buscados nas bases de dados.



Foi possível observar que a BVS dispõe da maioria dos estudos encontrados com os descritores e critérios usados, tendo o PubMed a menor quantidade. Desse modo, quando se buscou as combinações “fitoterapia” and “gestantes” encontrou-se 99,36% (308) artigos no BVS; 0,32% (1) no SciELO e 0,32% (1) no PubMed. Com relação as buscas de “Plantas medicinais” and “gestantes”, os resultados mostraram que 95,7% (134) estavam no BVS; 4,3% (6) no SciELO e 0 no PubMed. Por fim, ao pesquisar “Toxicidade” and “gestantes”, 76,7% (46) estavam no BVS; 23,3% (14) no SciELO e 0 no PubMed.

Após a leitura superficial dos títulos e resumos, foram descartados os que não respondiam à questão desse trabalho, sendo selecionados 7 artigos que estavam de acordo com o objetivo proposto, disponíveis na **TABELA 1**. Essa retrata os autores, títulos e os principais resultados dos respectivos trabalhos.

Dos estudos selecionados, 5 (71,4%) retrataram que as gestantes utilizavam as plantas na forma de chá e os outros 2 estudos (28,6%) não revelaram os métodos usados pelas mesmas. Além disso, as gestantes de 6 estudos revelaram não conhecer quais plantas são permitidas, a dose correta e as suas contraindicações, sendo utilizada sem o apoio de um profissional da saúde, alegando serem sugeridos por familiares ou por automedicação. Apenas no estudo de Towns e Andel^[19] as mulheres se mostraram mais bem orientadas sobre o uso.

Na pesquisa feita por Macena *et al.*^[18] 66,6% das mulheres relataram que não comunicavam aos profissionais a respeito do uso de fitoterápicos, pois segundo elas “*são plantas conhecidas*”, o que contribui ainda mais com a desinformação. Também foi possível observar que as gestantes não divulgam essa prática aos médicos no estudo de Mothupi^[20], sendo que apenas 12,5% informam.

TABELA 1. Artigos selecionados nas bases de dados que compuseram a pesquisa sistematizados conforme Autor/Data, exibindo os respectivos títulos e os principais achados.

Autor(es)	Título	Principais resultados
Pontes <i>et al.</i> ^[17]	Utilização de plantas medicinais potencialmente nocivas durante a gestação na cidade de Cuité-PB.	Das 64 gestantes do estudo, 16 fizeram uso de algum tipo de planta medicinal contraindicadas, sendo as principais: boldo (62,5%), erva-cidreira (18,7%) e canela (12,5%) na forma de chá.
Macena <i>et al.</i> ^[18]	Plantas medicinais utilizadas por gestantes atendidas na unidade de saúde da família (USF) do bairro Cohab Tarumã, no município de Tangará da Serra, Mato Grosso.	Uso de boldo, capim cidreira, hortelã, camomila, alecrim, erva doce e poejo, sendo relatado que 79% das gestantes não informam ao médico sobre o uso das plantas.
Towns; Andel ^[19]	Comparing local perspectives on women's health with statistics on maternal mortality: an ethnobotanical study in Bénin and Gabon.	As mulheres beninenses mostraram-se bem informadas com o uso de plantas medicinais e utilizavam para fins como: fortalecer e proteger o feto (26%), para consumir alimentos nutritivos (17%), preparar o corpo para o parto (15%), promover a saúde e bem estar da mãe (13%), tratar e prevenir doenças do primeiro trimestre (12%), malária (6%), outros (cansaço, antibiótico, etc.) (11%).
Mothupi ^[20]	Use of herbal medicine during pregnancy among women with access to public healthcare in Nairobi, Kenya: a cross-sectional survey.	O estudo mostrou que 12% das mulheres usaram plantas medicinais na gravidez, para: dor nas costas, indigestão e malária, por auto prescrição ou indicação da família.
Camargo ^[21]	Promoção da Saúde Materno-Infantil: grupo reflexivo sobre o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos na gravidez e lactação.	As gestantes participantes alegaram utilizar hortelã, camomila, boldo, capim-cidreira e erva-doce para náuseas, gases, constipação e ansiedade. Informaram também a falta de conhecimento sobre os riscos à saúde.
Duarte <i>et al.</i> ^[22]	O uso de plantas medicinais durante a gravidez e amamentação.	O uso de antraquinonas para alívio da constipação na gravidez, pode induzir contrações uterinas, aumento do fluxo sanguíneo para o útero, com risco de aborto.
Aljofan; Alkhamaiseh ^[23]	Prevalence and factors influencing use of herbal medicines during pregnancy in Hail, Saudi Arabia: a cross-sectional study.	33% das entrevistadas usaram plantas medicinais e fitoterápicos durante a gravidez para melhorar o curso da gravidez, lactação e facilitar o parto.

Vários fatores estão relacionados com a busca constante por esse método alternativo de recurso terapêutico, como: a insatisfação com os tratamentos convencionais existentes; os efeitos colaterais que muitas vezes são originados pelo uso errôneo; a dificuldade de alguns em ter acesso a medicamentos sintéticos; pela crença de que não causa danos e o apelo midiático que incita que essa alternativa só traz benefícios à saúde^[24].

Desse modo, com relação aos vegetais utilizadas, foram descritos boldo (*Peumus boldus* Molina), erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), hortelã (*Mentha sp.* L.), camomila (*Matricaria chamomilla* L.), erva cidreira (*Melissa officinalis* L.), canela (*Cinnamomum verum* J. Presl), poejo (*Mentha pulegium* L.), capim santo (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e alho (*Allium sativum* L.). Os estudos de Towns e Andel^[19]; Mothupi^[20] e Duarte *et al.*^[22] não revelaram quais plantas as gestantes utilizaram, descrevendo apenas as finalidades.

Na Resolução SES nº1757, de 18 de fevereiro de 2002, estão listadas todas as plantas medicinais consideradas tóxicas, teratogênicas e abortivas para as gestantes. Nela estão inclusos o boldo, erva-doce,

hortelã, capim cidreira, camomila, poejo e alho, as quais foram relatados usos pelas gestantes, principalmente as duas primeiras citadas^[25].

A erva cidreira e a canela não estão nessa resolução, porém, apesar dos seus benefícios, seu uso interno também é contraindicado em gestantes, pois podem causar relaxamento uterino, sendo consideradas abortivas. Contudo, o uso da canela em pequenas quantidades ainda é bastante discutido na comunidade científica^[17].

Além disso, diversas são as motivações para esse grupo usar as plantas citadas, sendo as principais: tratamento da constipação, combate a dor, ansiedade, infecções, sintomas da gestação, proteger e preparar o corpo para o parto, lactação, tratar e prevenir doenças do primeiro trimestre, auxiliar no trabalho de parto, bem como alimento, por ser nutritivo^[19,22,23]. São usadas também para dor nas costas, dor de dente e doenças infecciosas, como malária ^[20]. Já em relatos descritos por Towns e Andel^[19], os profissionais citaram que as pacientes usavam as plantas para acelerar as contrações uterinas, o que levava à ruptura.

Esse costume das gestantes e lactantes de recorrerem ao uso de vegetais se dá pela crença de que não causam danos ao concepto. Contudo, no período gestacional, especialmente nos primeiros três meses, podem ocorrer abortos espontâneos e malformações. Além disso, erros no número de cromossomos também são frequentes durante a fase inicial do desenvolvimento embrionário, o que contribui com a perda gestacional^[26]

Tais reações podem ser desencadeadas a depender do princípio ativo da erva utilizada^[26]. A literatura retrata que a boldina, rutina e tujona possuem efeitos teratogênicos e abortivos em grávidas, não sendo considerados seguros o seu uso, estando presentes nas plantas citadas^[27].

Também estão envolvidos os flavonoides, alcaloides, cumarinas e terpenos. Os flavonoides devem ser evitados principalmente no último trimestre da gestação, pois podem acarretar prejuízos ao funcionamento cardíaco do bebê, uma vez que possui ação anti-inflamatória^[28]. Já os alcaloides possuem a capacidade de ligar-se ao DNA (*desoxyribonucleic acid* - ácido desoxirribonucleico) e interferir no processo de diferenciação celular^[29].

Por sua vez, as cumarinas possuem compostos que reduzem ou inibem a formação da protrombina, proteína essa produzida pelo fígado e que converte fibrinogênio em fibrina na cascata de coagulação quando ativada. Isso faz com que ocorra um desequilíbrio da homeostase, aumentando o risco de hemorragia^[30,31]. Por fim, os terpenos causam o relaxamento da musculatura uterina, tornando-se difícil a adesão do embrião na parede uterina^[32].

A teratogenicidade ocorre quando um componente químico causa alterações irreversíveis no desenvolvimento estrutural ou funcional do embrião ou feto. Esses componentes causam má formação em alguns órgãos, principalmente àqueles que possuem ligação direta com a formação dos membros inferiores e superiores^[33,34]. Já os efeitos embriotóxicos ocorrem quando um componente químico causa efeitos tóxicos, levando a perturbações no desenvolvimento do embrião e, dependendo da capacidade do tecido de se regenerar, pode se tornar reversível ou não, causando o aborto como consequência^[35,36].

Desse modo, Macena *et al.*^[18] estudaram o uso de plantas pelas gestantes de uma Unidade de Saúde da Família (USF) no estado de Mato Grosso, e relataram que 38,9% dessas mulheres estavam no primeiro

trimestre e dessas, 22,2% faziam uso de plantas, situação semelhante retratada por Aljofan *et al.*^[23], alegando que 33% das gestantes usavam fitoterápicos e ervas.

Já na pesquisa de Mothupi^[20], as mulheres usuárias e não-usuárias dessas plantas relataram não saber a respeito da segurança e contraindicações para grávidas. Tal fato pode ser considerado um agravante devido aos riscos de se usar plantas nessa fase gestacional, já que nesse período ocorre a formação do sistema nervoso e cardiovascular do feto.

Dando ênfase aos possíveis efeitos adversos, Pontes *et al.*^[17] correlacionaram o uso da fitoterapia com o aborto. Foi descrito que, das grávidas que sofreram o aborto espontâneo, três utilizaram o boldo, apesar de não terem relacionado este como o possível causador. É interessante enfatizar que, em relação a tais abortos, não se pode associar diretamente ao uso dos vegetais, pois no período não foi ingerido somente o chá de boldo. Dessa forma, é notório a importância da correta orientação a esse público alvo, visto que o uso indevido de algumas plantas pode implicar negativamente no desenvolvimento da gestação.

De acordo com Mothupi^[20] o nível de escolaridade pode ser associado ao uso de fitoterápicos na gravidez, alegando que mulheres sem educação formal ou que só possuem o ensino fundamental, usufruíram mais das plantas medicinais do que as que tinham ensino médio ou superior.

Contudo, em uma pesquisa mais recente, Cardoso *et al.*^[10] discordam e apontam que a ideia de que a fitoterapia é praticada somente por mulheres de baixa renda, habitantes da área rural e pouco escolarizadas é uma visão estereotipada e não condiz com a realidade mundial. Independente do lugar que resida, das condições sociais e culturais que tendem a distingui-las, o uso da fitoterapia na gestação é uma prática comum entre mulheres de diversas localidades. Isso é provado por Aljofan *et al.*^[23] que concluíram que mulheres que trabalhavam integralmente e aquelas com diploma de ensino médio ou superior eram mais propensas a usar plantas medicinais e fitoterápicos na gravidez.

Assim, existem ervas que têm o seu uso liberado na gestação, sendo comum o uso das que contêm antraquinonas para o alívio da constipação, entretanto, devendo sempre ser usado com cautela nos três primeiros meses da gravidez. Pode-se ainda utilizar o extrato ou suco de *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*) para prevenir as infecções do trato urinário^[22]. O gengibre (*Zingiber officinale*) também pode ser usado para auxiliar no controle das náuseas e vômitos^[23]. Em concordância, Duarte *et al.*^[22] relataram no resultado de sua pesquisa que o gengibre demonstra eficaz ação no tratamento desses sintomas.

É indicado também a babosa (*Aloe vera* L.) “para uso externo na forma de gel durante a gravidez para pele seca ou dermatite de contato irritativa” e a Equinácea (*Echinacea*) para tratar e prevenir infecção do trato respiratório superior, entretanto, somente após o terceiro trimestre da gestação^[37].

Vale ressaltar que a fitoterapia em junção com as outras Práticas Integrativas e Complementares (PICs) foram inseridas ao SUS com o advento da Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006, incluindo-se a medicina chinesa, homeopatia, termalismo social, dentre outros, além do uso das plantas medicinais. Desse modo, o Ministério da Saúde (MS) incentivou o NASF (Núcleo de Apoio a Saúde da Família) a apoiar as Equipes de Saúde da Família (ESF) a utilizar as diferentes opções de tratamento natural e as PICs. Contudo, para isso é importante que os profissionais respeitem o saber popular, bem como conheçam e reconheçam as plantas disponíveis para uso, principalmente em grávidas. É necessário também entender o processo saúde-doença na visão da homeopatia, conhecendo os vegetais e fitoterápicos centrados nos princípios do SUS^[38,39].

Somado a isso, é imprescindível orientar a população com relação a forma correta de manipulação, coleta e uso terapêutico desses produtos, no intuito de se obter uma melhor eficácia ao unir o saber científico e popular, contribuindo com o desenvolvimento das práticas fitoterápicas seguras^[2].

Os dados existentes a respeito das plantas que tem uso seguro durante a gestação são carentes e as vezes contraditórios. Desse modo, a principal orientação é que esse grupo de mulheres não utilizem medicamentos sem o conhecimento prévio de um profissional de saúde, o qual deve informar que se necessário o uso, que seja por tempo curto. Mas em todos os casos, torna-se necessário uma análise detalhada e individual da paciente, bem como uma avaliação da relação risco-benefício^[2, 17].

Reforça-se também a necessidade e a importância do investimento tanto tecnológico quanto científico em pesquisas que abordem o potencial tóxico dos vegetais utilizados durante a gravidez e lactação, levando em consideração fatores psicossociais e físicos da própria gestação, bem como sua influência em tal prática^[40,22,39]. É importante também esclarecer a respeito dos efeitos causados aos fetos, bem como os danos à mãe, ao parto e ao desenvolvimento pós-natal^[2], sendo fundamental as pesquisas etnobotânicas alinhadas ao SUS^[41].

Conclusão

O uso de plantas medicinais com finalidade terapêutica necessita de cuidados, uma vez que essas contêm princípios ativos que podem causar transtornos no período gestacional, com efeitos embriotóxicos, teratogênicos e até mesmo o abortivos.

Das plantas apresentadas neste trabalho, todas são encontradas com facilidade em feiras livres, supermercados ou até mesmo de cultivo próprio. Por isso, torna-se necessário o investimento em pesquisas que tenham como foco os efeitos causados pelo uso de plantas medicinais na gravidez, principalmente associando os efeitos aos constituintes químicos presentes nesses vegetais, no intuito de enriquecer a literatura, informar aos profissionais da área e, conseqüentemente, orientar as gestantes a respeito do assunto.

Por outro lado, existem plantas que não causam problemas ao feto ou a mãe, contudo, mesmo assim carece de alguns cuidados, como: consumir após o primeiro trimestre da gestação e avaliar problemas advindos da mãe no período pré-gestacional, de modo a evitar possíveis complicações.

Assim, é importante e necessário investigar a toxicidade dessas plantas e esclarecer os seus efeitos, garantindo a segurança dos vegetais usados principalmente durante o período gestacional.

Referências

1. Cordeiro BM et al. Hexane extract from *Spondias tuberosa* (Anacardiaceae) leaves has antioxidant activity and is an anti-*Candida* agent by causing mitochondrial and lysosomal damages. **BMC Complement Alter Med.** 2018; 18(284): 1-10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
2. Silva NC, Regis AC, Esquibel MA, Santos J, Almeida MZ. Uso de plantas medicinais na comunidade quilombola da Barra II – Bahia, Brasil. **Bol Latinoamer Caribe PI Med Aromát.** 2012; 5(11): 435-453. ISSN 0717 7917. [[Link](#)].

3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 26**, de 13 de maio de 2014. Brasília, 2014. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 9 jan. 2021.
4. Dantas MM. **Formas farmacêuticas fitoterápicas de uso tópico: uma revisão bibliográfica**. 46p. 2018. [\[Link\]](#).
5. Oliveira LB, Batista AH, Fernandes FC, Sales GW, Nogueira NA. Atividade antifúngica e possível mecanismo de ação do óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* Linn. sobre espécies de *Cândida*. **Rev Bras PI Med**. 2016; 18(2): 511-523. ISSN 1983-084X. [\[CrossRef\]](#).
6. Badke MR, Budo MD, Silva FM, Ressel LB. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Res Invest**. 2011; 15(1): 132-139. ISSN 1414-8145. [\[CrossRef\]](#).
7. Turolla MS, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Rev Bras Ciên Farmac**. 2006; 42(2): 289-306. ISSN 1516-9332. [\[CrossRef\]](#).
8. Silva J, Dantas I, Chaves T. Plantas utilizadas como abortivas no município de Bom Jardim – PE. **Rev Biol Farm**. 2010; 4(1): 117-128. ISSN 1983-4209. [\[Link\]](#).
9. Gorriol LE, Jacomassi E, Junior SE, Dalsenter PR, Junior AG, Lourenço EL. Risco das plantas medicinais na gestação: uma revisão dos dados de acesso livre em língua portuguesa. **Arq Ciên Saúde - UNIPAR**. 2016; 20(1): 67-72. [\[CrossRef\]](#).
10. Cardoso BS, Amaral VC. O uso da fitoterapia durante a gestação: um panorama global. **Ciên Saúde Colet**. 2019; 24(4): 1439-1450. ISSN 1678- 4561. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
11. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica. **Plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília, 2012. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 10 jan. 2021.
12. Brasil. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, 2006. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 10 jan. 2021.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 17**, de 16 de abril de 2010. Brasília, 2010. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 10 jan. 2021.
14. Brasil. Ministério da Saúde. **SUS oferece fitoterápicos como alternativa de tratamento**. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 10 jan. 2021.
15. Mendes KD, Silveira RC, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e enfermagem. **Rev Texto Cont Enferm**. 2008; 17(4): 758-764. ISSN 1980-265X. [\[CrossRef\]](#).
16. Ribeiro OM, Martins MM, Tronchin DM. Modelos de prática profissional de enfermagem: revisão integrativa da literatura. **Rev Enferm Refer**. 2016; 4(10): 125-133. ISSN 2182-2883. [\[CrossRef\]](#).
17. Pontes SM et al. Utilização de plantas medicinais potencialmente nocivas durante a gestação na cidade de Cuité-PB. **Rev Comun Ciên Saúde**. 2012; 23(4): 305-311. [\[Link\]](#).
18. Macena LM, Nascimento AS, Krambeck K, Silva FA. Plantas medicinais utilizadas por gestantes atendidas na Unidade de Saúde da Família (USF) do bairro Cohab Tarumã no município de Tangará da Serra, Mato Grosso. **Rev Biol Farm Manejo Agríc**. 2012; 7(1): 143-155. ISSN 1983-4209. [\[Link\]](#).
19. Towns AM, Andel TV. Comparing local perspectives on women’s health with statistics on maternal mortality: an ethnobotanical study in Bénin and Gabon. **J Complem Alter Med**. 2014; 14(113): 1-9. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

20. Mothupi MC. Use of herbal medicine during pregnancy among women with access to public healthcare in Nairobi, Kenya: a cross-sectional survey. **J Complem Alter Med**. 2014; 14(432): 1-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Camargo FR. **Promoção da saúde materno-infantil: grupo reflexivo sobre o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos na gravidez e lactação**. Araraquara. 2015. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso - TCC. [Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica] - Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAR), Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara. 2015. [[Link](#)].
22. Duarte AF, Martins AL, Miguel MD, Miguel OG. O uso de plantas medicinais durante a gravidez e amamentação. **Visão Acad**. 2017; 18(4): 126-139. ISSN 1518-8361. [[CrossRef](#)]
23. Aljofan M, Alkhamaiseh S. Prevalence and factors influencing use of herbal medicines during pregnancy in Hail, Saudi Arabia. **Sultan Qaboos Univ Med J**. 2020; 20(1): 71-76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Lacerda JR et al. Conhecimento popular sobre plantas medicinais e sua aplicabilidade em três segmentos da sociedade no município de Pombal-PB. **Agropec Cient Semi-Árido**. 2013; 9(1): 14-23. [[CrossRef](#)]
25. Brasil. Secretaria de Saúde do estado do Rio de Janeiro. **Resolução nº 1757**, de 18 de fevereiro de 2002. Brasília, 2002. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 12 jan. 2021.
26. Pires AM, Araujo OS. Percepção de risco e conceitos sobre plantas medicinais, fitoterápicos e medicamentos alopáticos entre gestantes. **Rev Baiana Saúde Públ**. 2011; 35(2): 320-333. [[CrossRef](#)]
27. Ruiz AL, Taffarello D, Souza VH, Carvalho JE. Farmacologia e toxicologia de *Pelmus boldus* e *Baccharis genistelloides*. **Rev Bras Farmacol**. 2008; 18(2): 295-300. ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)]
28. Santana LL, Silva AC. Os riscos do uso de plantas medicinais durante o período gestacional. **Acta Toxicol Argentina**. 2018; 26(3): 118-123. ISSN 1851-3743. [[Link](#)].
29. Medeiros MA, Riet-Correa F, Dantas F, Santos J, Medeiros R. Efeitos teratogênicos de *Prosopis juliflora* em ratos e análise da toxicidade das vagens. **Pesq Vet Bras**. 2014; 34(11): 1089-1093. ISSN 0100-736X. [[CrossRef](#)].
30. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. **Thromb Res**. 2012; 129(6): 673-680. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
31. Viegas CF, Francicon CH, Lima MP. Abordagem etnobotânica em uma empresa do polo industrial de Manaus. **Scientia Amaz**. 2014; 3(3): 51-58. [[Link](#)].
32. Montesano D, Rocchetti G, Putnik P, Lucini L. Radioactive profile of pumpkin: an overview on terpenoids and their health-promoting properties. **Curr Op Food Sci**. 2018; 22: 81-87. [[CrossRef](#)].
33. Arcanjo GM, Medeiros ML, Azevedo RR, Rocha TJ, Griz SA, Mousinho KC. Estudo da utilização de plantas medicinais com finalidade abortiva. **Rev Electr Biol**. 2013; 6(3): 234-250. ISSN 1983-7682. [[Link](#)]
34. Andrade AM, Ramalho AA, Opitz SP, Martins FA. Farmacocinética e mecanismos de teratogenicidade dos medicamentos na gestação: uma revisão da literatura. **Infarm Ciên Farmac**. 2017; 29(2): 100-107. [[CrossRef](#)]
35. Carvalho MG, Melo AG, Aragão CF, Raffin FN, Moura TF. *Schinus terebinthifolius* Raddi: Chemical composition, biological properties and toxicity. **Rev Bras PI Med**. 2013; 15(1): 158-169. ISSN 1516-0572. [[CrossRef](#)]
36. Yoon K, JinkWon K, Ok JK, Won CK. Intoxication by angel's trumpet: case report and literature review. **BMC Res Notes**. 2014; 7(1): 553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Núcleo de Telessaúde. **Quais plantas medicinais podem ser utilizadas durante a gestação?** 2015. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 12 jan. 2021.

38. Brasil. Ministério da Saúde. **Diretrizes do NASF (Núcleo de Apoio a Saúde da Família)**. Brasília, 2009. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 12 jan. 2021.
39. Brasil. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC-SUS**. Brasília, 2006. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 12 jan. 2021.
40. Carvalho NS, Bezerra AN, Viana AC, Morais SR, Azevedo DV. Percepção das gestantes quanto ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa de literatura. **Braz J Health Rev**. 2020; 3(4): 9282-9298. ISSN 2595-6825. [\[CrossRef\]](#).
41. Pires JO, Léda PH, Oliveira DR, Coelho-Ferreira MR, Scher IS, Talgatti DM. Etnobotânica aplicada à seleção de espécies nativas amazônicas como subsídio à regionalização da fitoterapia no SUS: município de Oriximiná - PA, Brasil. **Rev Fitos**. 2020; 14(4): 492-512. ISSN 2446-4775. [\[CrossRef\]](#).

Histórico do artigo | Submissão: 16/03/2021 | **Aceite:** 06/05/2021 | **Publicação:** 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Pires CA, Andrade GB, Oliveira OLS. O uso de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais por gestantes. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 538-549. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revistafitos/article/view/1176>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Normativas sanitárias e a distribuição geográfica na fabricação de fitoterápicos no Brasil

Health regulations and geographic distribution in the manufacture of herbal medicines in Brazil

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1123>

Castro, Marta Rocha de^{1*}; Léda, Paulo Henrique Oliveira².

¹Pontifícia Universidade Católica – PUC/RJ, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Geografia e Meio Ambiente – Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea, CEP 22541-041, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos. Departamento de Produtos Naturais, Laboratório de Produtos Naturais para a Saúde Pública. Avenida Comandante Guarany, 447. Jacarepaguá, CEP 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: martarochaacupuntura@gmail.com.

Resumo

A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), aprovada pelo Ministério da Saúde no Brasil em 2006, recomenda a valorização do conhecimento tradicional, o uso sustentável da biodiversidade e o fortalecimento da indústria farmacêutica nacional neste campo. Após alguns anos da instauração da PNPMF, constatamos que as empresas nacionais de fitoterápicos não conseguem se sustentar diante das exigências estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e que a valorização do conhecimento tradicional é inexpressiva diante da exclusão das espécies nativas do âmbito normativo. Este artigo demonstra que as normativas sanitárias têm forte influência na composição dos fitoterápicos disponíveis para consumo, reduzindo a importância do conhecimento local, representado pelas nativas, no desenvolvimento deste setor no Brasil, e aborda discussão sobre a distribuição territorial da produção de fitoterápicos. Conclui-se que a maioria das espécies utilizadas é exótica e que as empresas fabricantes de fitoterápicos estão concentradas na região sudeste, principalmente no Estado de São Paulo, as quais têm como atividade principal a produção de alopáticos para consumo humano. Logo, a produção de fitoterápicos não é a atividade principal das empresas que produzem e comercializam fitoterápicos no Brasil.

Palavras-chave: Fitoterapia. Território. Conhecimento Tradicional. ANVISA.

Abstract

The National Policy on Medicinal Plants and Herbal Medicines (PNPMF), approved by the Ministry of Health in Brazil in 2006, recommends that, the valorization of traditional knowledge, the sustainable use of biodiversity and the strengthening of industry national pharmaceutical company in this field. After a few years of the establishment of the PNPMF, we found that the national herbal medicine companies are unable to

support themselves in face of the requirements established by the National Health Surements Agency (Anvisa) and that the valorization of traditional knowledge is inexpressive in view of the exclusion of native species from the normative scope. This text discusses the territorial distribution of the production of herbal medicines and demonstrates that health regulations have a strong influence on the composition of herbal medicines available for consumption, reducing the importance of local knowledge represented by the natives in the development of this sector in Brazil. It is concluded that most of the species used are exotic and that the companies that manufacture herbal medicines are concentrated in the State of São Paulo, whose main activity is the production of allopathic products for human consumption.

Keywords: Phytotherapy. Territory. Traditional knowledge. ANVISA.

Introdução

No Brasil, o uso de plantas foi o principal recurso de cura utilizado pelos povos nativos. Um sistema de cura complexo operado por xamãs ou pajés, onde as plantas medicinais são elementos importantes para fins de cura a enfermidades^[1,2].

Com o passar dos anos ficou na esfera da medicina popular e muito utilizada por populações que não têm acesso a outros serviços de saúde^[3,4], e por agentes de cura como erveiros, parteiras que usam a fitoterapia como parte dos recursos terapêuticos da medicina popular^[5].

Em decorrência da forte expansão científica e tecnológica da biomedicina, que se apoiou nas respostas das intervenções clínicas e terapêuticas, fundamentado em ensino médico centrado em práticas curativas e hospitalares, apoiada em um complexo industrial da saúde, houve a exclusão do uso de plantas e fitoterápicos do sistema de saúde brasileiro. Como consequência, a fitoterapia foi desqualificada como recurso terapêutico, sendo substituída pelos medicamentos sintéticos^[6]. Tal abordagem proporcionou a hegemonização dos métodos científicos voltados para o desenvolvimento tecnológico dos sintéticos que, associados ao capitalismo industrial, trouxe profundas transformações sociais. Uma delas foi fazer acreditar que apenas aquilo que é industrializado e comercializado, com aval da ciência, tem eficácia e segurança. O método científico sempre foi aliado dos processos industriais: quando a ciência se preocupa em comprovar, replicar e universalizar, ela cria padrões de produção e desenvolve máquinas e processos para produzir em grande escala, uma característica marcante da “revolução industrial”^[7].

Diante deste cenário, foi preciso normatizar e padronizar o ensino médico para atender ao processo de industrialização. Segundo Perez^[8], o novo modelo de ensino médico ficou conhecido como medicina científica e trouxe mudanças substanciais no conceito de "objeto" da prática médica, alterando-se como consequência, a relação doente-médico. Consequentemente, o desenvolvimento científico e tecnológico necessário para a reprodução deste modelo médico aprofundou as desigualdades territoriais, consolidando e promovendo diferenciações socioespaciais^[9]. Neste sentido, a desigualdade científica pode ser expressa em termos de domínio das atividades econômicas, onde países desenvolvidos dominam o conhecimento e os meios de produzir tecnologias médicas, enquanto os países em desenvolvimento ficam dependentes tanto do conhecimento gerado quanto das tecnologias.

A produção de medicamentos pode ser dividida em três períodos: período técnico ou maquinico, tecnológico e informacional ou do conhecimento^[10]. O primeiro período vai até a década de 1940, tendo pouca influência

na distribuição mundial da produção de medicamentos por utilizar técnicas produtivas simples e de fácil reprodução. Logo após a 2ª Guerra Mundial, inicia-se o período tecnológico que, no caso dos medicamentos, fundamenta-se na síntese em larga escala de moléculas bioativas, a qual apoia-se em várias outras disciplinas: farmacologia, química orgânica, microbiologia, entre outras. Essa desigualdade é aprofundada a partir dos anos 1990 com o reconhecimento das patentes, a fim de manter a hegemonia sobre o conhecimento farmacêutico produzidos pelos países desenvolvidos. Isso representou o início de um outro ciclo, denominado de informacional ou do conhecimento, apoiado nas novas tecnologias de informação e comunicação.

Neste contexto, os países em desenvolvimentos ficaram submetidos à produção científica e tecnológica dos países desenvolvidos. Na área farmoquímica, o modelo de pesquisa e desenvolvimento científico de medicamentos passou a depender do planejamento e síntese de moléculas bioativas. Essa dependência é aprofundada a partir da resistência criada pelos micro-organismos como forma de defesa e sobrevivência, acarretando a busca por novas moléculas em substituição às anteriores. Uma das estratégias é procurá-las na natureza, sendo as plantas fonte de inúmeras moléculas, que associado ao conhecimento tradicional, conduz uma descoberta mais eficaz.

Revisão realizada por Newman e Cragg^[11] ilustra a importância dos produtos naturais como fonte de medicamentos. Segundo estes autores, entre os anos de 1981 e 2014 foram aprovados 1.211 novos medicamentos nos EUA. Deste total, 35% eram oriundos de síntese, 14% eram inspiradas em moléculas naturais e 26% derivado de produto natural. Portanto, observa-se o crescente interesse das indústrias farmacêutica e biotecnológica por produtos naturais que, aliado ao reconhecimento de patentes, conduziram o governo a lançar medidas de proteção dos conhecimentos tradicionais associados à biodiversidade^[12]. Para isso, foi elaborada e publicada Medida Provisória (MP) nº 2.186-16 que alterou o para regulamentar os dispositivos da Constituição Federal e da Convenção sobre Diversidade Biológica, do inciso II dos parágrafos 1 e 4 do artigo 225, dispondo sobre o acesso ao patrimônio genético, a proteção ao conhecimento tradicional associado, a repartição de benefícios e acesso e transferência de tecnologias necessárias para sua conservação e utilização. Essa MP foi transformada na Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015^[13]. Essa proteção tornou-se necessária em decorrência das profundas desigualdades territoriais, onde os detentores do desenvolvimento científico e tecnológico não possuem os recursos genéticos e o conhecimento dos povos tradicionais para pesquisar fontes inovadoras de medicamentos.

Esse distanciamento científico entre territorialidades exigiu medidas protetivas e reparadoras aos detentores dos recursos genéticos e conhecimentos associados que, apenas começou a ser delineado nos anos 1990, após a Convenção sobre Diversidade Biológica, realizada em 1992, no Rio de Janeiro. Essas medidas protetivas derivam dos altos custos envolvidos na pesquisa biomédica, sobretudo em relação ao desenvolvimento de medicamentos. Isso também se refletiu na necessidade de mais recursos financeiros para a manutenção dos serviços médicos.

Desde a década de 1970, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) e Organização Mundial de Saúde (OMS) relatam que os custos dos tratamentos médicos aumentaram em decorrência das tecnologias médicas e da multiplicidade de especializações exigidas para atender aos sistemas de saúde. Esse maior custo financeiro fez com que apenas uma parte da população tenha acesso aos tratamentos oferecidos, ao mesmo tempo em que permaneceu a necessidade de promover mudanças nas condições de vida da maior parte da população.

Perante estas desigualdades, instituições, pesquisadores e movimentos sociais da saúde reivindicaram mudanças nas políticas de saúde para abranger outras abordagens de tratamento e de ensino médico. Como alternativa foi proposto a adoção da Atenção Primária à Saúde (APS), durante a primeira Conferência de Cuidados Primários à Saúde, realizada na cidade de Alma-Ata, no Cazaquistão, em 1978. Para colocá-la em prática tornou-se necessário também ofertar outro modelo de ensino e de prática médica. Surge, então, a Medicina de Família e Comunidade como alternativa para atender as necessidades de saúde das famílias e das comunidades de forma territorializada, que se encontravam excluídos do acesso à assistência médica. Além disso, observou-se que as populações excluídas dos sistemas médicos recorriam às medicinas populares, onde o recurso terapêutico mais utilizado são plantas medicinais^[14,15]. Um recurso mais acessível pela facilidade de ser encontrado no próprio bairro ou na periferia das grandes cidades onde as pessoas que têm menor acesso à assistência médica vivem^[16]. Diante disso, a OPAS e a OMS passam a recomendar a formulação de políticas voltadas para o reconhecimento da fitoterapia e outras práticas médicas tradicionais para inclusão nos sistemas de saúde.

Na década de 1980, o Brasil encontrava-se em um movimento sociopolítico por mudanças no sistema de saúde, que ficou conhecido como movimento pela “Reforma Sanitária”, cujo marco foi a Conferência Nacional de Saúde de 1986. Alinhadas aos pressupostos das agências internacionais de saúde, o Brasil concebe uma reforma sanitária, pautada pela Constituição Federal de 1988, como princípio da universalidade do direito à saúde, conforme explicitado no Art. 196 ao afirmar que:

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

Para atender ao dispositivo constitucional, foi criado o SUS pela Lei 8080/1990, tendo a finalidade de

(...) superar a clássica oposição entre assistência e prevenção, entre indivíduo e coletividade, que durante muitos anos caracterizou as políticas de saúde, no Brasil ^[17].

Em 1982, a fim de dar mais autonomia ao país em relação à pesquisa e produção de medicamentos, o governo brasileiro definiu que a pesquisa em plantas medicinais era estratégica para o setor farmacêutico. Para colocar essa diretriz em prática, foi criada a Central de Medicamentos (CEME) Uma das ações da CEME foi a criação do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM) que visava contribuir com o desenvolvimento da fitoterapia, com embasamento científico, por meio da realização de projetos pesquisas voltados para o estudo de espécies nativas usadas na medicina popular. O PPPM contribui na formação e consolidação de grupos de pesquisas na área de plantas medicinais. Entretanto, o reconhecimento da fitoterapia pelo Ministério da Saúde ocorreu apenas em 2006, após a publicação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), por meio do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006^[18].

Esta política tem como objetivos centrais:

- 1) ampliar as opções terapêuticas na perspectiva da integralidade na atenção à saúde;
- 2) valorizar o conhecimento tradicional;
- 3) fortalecer a indústria farmacêutica nacional; e,
- 4) construir o marco regulatório para a produção, distribuição e uso das plantas.

Neste mesmo ano foi criada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC)^[19], ambas coordenadas pelo Ministério da Saúde.

Alguns princípios nortearam a elaboração da PNPMF, tais como: melhoria da atenção à saúde, uso sustentável da biodiversidade brasileira e fortalecimento da agricultura familiar, geração de emprego e renda, desenvolvimento industrial e tecnológico. Ressalta-se a intenção de diminuir a dependência tecnológica e o fomento a indústria de fitoterápicos no Brasil, levando-se em conta a biodiversidade brasileira^[18]. Dando continuidade às ações da PNPMF, em 2010, foi instituída a farmácia viva no SUS^[20], por meio da Portaria nº 886/2010, possibilitando a produção de fitoterápicos pelas secretarias municipais de saúde e a sua distribuição para a população atendida nas unidades de saúde. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), parceira na PNPMF participa do processo regulatório das empresas que fabricam fitoterápicos, suas exigências são vistas como um dos maiores entraves para os pequenos laboratórios fabricantes de fitoterápicos. Além disso, a Anvisa disponibiliza em sua página na internet a relação de fitoterápicos registrados e as respectivas espécies que são utilizadas na fabricação destes medicamentos pela indústria farmacêutica. Nossa pesquisa investigou as espécies constantes nestes fitoterápicos registrados para analisar as mudanças ocorridas neste setor nos últimos anos, após a criação da PNPMF.

Diante deste contexto, o presente artigo discute o impacto das mudanças impostas ao setor regulado advinda com a adoção deste arcabouço regulatório elaborado pela Anvisa. Uma das hipóteses investigadas é que o desenvolvimento científico e tecnológico estabelece padrões ou modelos de programas de saúde aos territórios que, por sua vez, não consideram as características regionais. Uma contradição a ser enfrentada diante da necessidade de atender as características regionais, tais como aspectos culturais e relacionados aos ecossistemas. Uma das consequências é a falta de reconhecimento do uso de remédios caseiros pela população. Isso faz com que não sejam elaboradas medidas de inclusão das práticas e seus conhecedores no sistema de saúde. Neste sentido, percebemos o aumento crescente do consumo de determinadas plantas exóticas para a fabricação de medicamentos fitoterápicos em detrimento de espécies nativas, um aumento no uso de medicamentos fitoterápicos industrializados e consequente diminuição de hortas comunitárias e farmácias vivas. Tais mudanças levaram à concentração da produção de fitoterápicos por grandes empresas produtoras de medicamentos alopáticos e a desigual distribuição espacial dessas empresas no Brasil, localizadas em sua maioria na cidade de São Paulo.

Território, conhecimento científico e produção de medicamentos: uma expansão desigual da medicina

A expansão da tecnologia médica e a produção industrializada dos medicamentos sintéticos coloca ainda mais a ciência e a medicina moderna em posição hegemônica. Como consequência, a descoberta e a produção de novos medicamentos têm a sua distribuição desigual no espaço e, portanto, não chegam da mesma forma para todas as pessoas e nem desempenham a mesma função e ação em todos os territórios. Em última análise, a condição de acesso ao desenvolvimento científico é o que define a centralidade e a marginalidade de cada território em relação à produção de tecnologias em saúde ^[19]. Portanto, o território expressa as relações de poder existentes e as mudanças que nele observamos ao longo dos processos históricos^[9,21].

Entretanto, para Santos^[9], o território antecede o espaço, pois é a utilização do território, feita pelo seu povo, que se cria o espaço. O espaço, para além do espaço físico, seria um local de vida, o local em que as relações sociais acontecem. Sendo o espaço produto e ao mesmo tempo agente do processo de transformação social, portanto, um espaço social, e este pode ser definido como aquele que é apropriado, transformado e produzido pela sociedade^[22]. O espaço aqui é construído, de um lado, pelas populações que fazem uso das plantas, muitas vezes como uma única alternativa de cuidados com a saúde. Representa também a manutenção da transmissão de um conhecimento local e ancestral sobre o uso e manejo das

plantas. Por outro lado, o espaço é o local em que a medicina moderna e a ciência se reproduzem e se expandem a serviço de quem pode pagar por esses serviços. Já a análise do território será feita com base na expansão tecnológica da medicina e a sua distribuição entre os territórios. No território brasileiro as plantas medicinais foram de grande importância para a formação de uma medicina popular no Brasil.

Com todo o processo de colonização, intercâmbios culturais, mudanças territoriais e imposições de poder de um território (colonizadores) sobre outro (colônia), formas de vida e culturas foram impostas e com o passar do tempo a medicina científica europeia foi se estabelecendo como única a ser seguida e as outras medicinas foram desqualificadas e, por sua vez, excluídas do sistema médico oficial que foi estabelecido. Como consequência, a população permaneceu utilizando as plantas com fins medicinais, cujas práticas foram consideradas como uma forma de cuidado à saúde relacionada a crenças populares, portanto, sem validação científica necessária à ciência médica^[23].

A produção de medicamentos passa por algumas fases na história. Primeiro a produção era artesanal, através das plantas, as quais também eram insumos para pequenas indústrias locais ou farmácias que as transformavam em produtos de alcance regional ou nacional. Nesta fase o que definia o sistema de produção era a técnica^[10]. A introdução da penicilina acarretou profundas transformações tecnológicas e científicas no sistema médico, direcionando-o para a produção industrial de medicamentos sintéticos e, como consequência, mudanças curriculares no ensino médico, uma delas foi a exclusão da fitoterapia^[24]. Segundo Bicudo^[10], este período se intensifica após a segunda guerra mundial, em 1945, e se estende até 1970. Nesta fase o que define o sucesso dos laboratórios é o conhecimento científico e tecnológico e os insumos passam a ser sintéticos. A ciência aparece como verdade absoluta, e intensifica ainda mais a hegemonia dos países mais desenvolvidos, aparecendo como um fator de submissão da política internacional.

A partir de 1990, consolida-se o período informacional ou do conhecimento em que as multinacionais fixam as suas hegemonias graças a transmissão de informação^[10]. Aqui é notável o crescimento da área de propaganda e marketing dos medicamentos, com objetivo de atrair consumidores e médicos. Para ampliar o controle na produção dos medicamentos, exige-se que as indústrias farmacêuticas cumpram uma série de normas regulatórias e sanitárias. Isso faz com que grande parte do que era produzido com características regionais ou nacionais fossem excluídas. Um dos setores mais atingidos são os fitoterápicos que passam a não se enquadrar nas novas exigências regulatórias e sanitárias impostas pelas agências reguladoras, no caso do Brasil, pela Anvisa. Por isso, segundo Bicudo^[10]:

(...) os agentes mais bem situados politicamente são aqueles que logram obter as maiores parcelas de um capital normativo desigualmente distribuído na escala planetária.

Diante desse quadro, as normas técnicas, sanitárias e científicas são excludentes, mantendo a hegemonia dos medicamentos sintéticos no discurso de eficácia e segurança fornecido pela ciência. Com isso, as medidas adotadas valorizam justamente os países que já dominam as tecnologias médicas, tornando países como EUA, Reino Unido, Suíça, França, Alemanha e Japão como núcleos tanto de desenvolvimento e produção de tecnologias de medicamentos quanto na definição das normas a serem utilizadas pelas indústrias farmacêuticas no mundo^[25]. Neste contexto, países como a China e a Índia tornam-se produtores e fornecedores mundiais de insumos químicos para a fabricação de medicamentos. O Brasil tornou-se um importador de insumos destes países e reproduz as formulações seguindo o estabelecido pelas normas técnicas e sanitárias^[26], para as quais não possui protagonismo ou papel decisório a ponto de liderar mudanças neste setor. Neste sentido, conforme apontado por Bicudo^[10], a maior parte das indústrias

nacionais ficam incapacitados de submeter seus produtos às normas regulatórias e sanitárias exigidas, sendo excluídas do mercado de medicamentos, sobretudo as indústrias nacionais voltadas para a produção de fitoterápicos.

Fitoterapia, conhecimento popular e tradicional: normas e controles

O lobby da indústria farmacêutica contra os fitoterápicos não se fundamentou somente na suposta inferioridade da eficácia na cura a enfermidades e elevada toxidez das plantas medicinais em comparação com os medicamentos sintéticos. Porém, o lobby foi formado para fortalecer os interesses mercadológicos daquela indústria, que se expandia e usava como uma de suas estratégias mais importantes à desvalorização e desqualificação do uso de plantas e fitoterápicos. Entretanto, observa-se hoje uma ressignificação dos fitoterápicos e, por sua vez, da sua apropriação pelas indústrias farmacêuticas. Diante disso, o conceito de natural ou da natureza é atribuído aos fitoterápicos frente à necessidade de conquistar consumidores que buscam outros recursos terapêuticos, tecnologias ou práticas médicas

Compreendemos o reposicionamento da indústria farmacêutica em relação aos fitoterápicos através análise de Milton Santos, em seu livro, “Por uma outra globalização”. Segundo o autor, o consumo muda ao longo do tempo e que nos dias atuais as empresas hegemônicas produzem o consumidor antes de produzir o produto, o que ele chama de despotismo do consumo. Ou seja, “organiza-se primeiro o consumo para depois organizar a produção”^[21]. Seguindo essa lógica, o uso das plantas e fitoterápicos se tornaram atrativos nos últimos anos em consequência ao crescimento de seus consumidores aliado a perspectivas de mudanças em estilos de vida.

Alguns estudos recentes demonstram a crescente atração da indústria farmacêutica internacional pelo mercado de fitoterápicos e as consequências eminentes deste processo. Ribeiro^[24] identificou de 1980 a 2008 (período anterior e logo após a criação da PNPMF) existia um predomínio de farmácias públicas de manipulação que ofertavam fitoterápicos em apoio à assistência farmacêutica. As ações fundamentavam-se na construção de grupos que favoreciam o acolhimento das heranças culturais do lugar e a incorporação de um caráter mais regional, já que eram priorizadas as plantas cultivadas nos hortos associados às farmácias de manipulação. Interessante notar que é justamente no período que é institucionalizada a fitoterapia no SUS, através da PNPMF, que diminui o número de farmácias de manipulação e hortos comunitários, o que deveria ser ao contrário. Dentre os desafios que podem justificar tal situação, Ribeiro^[24] aponta para as dificuldades e entraves de compra e aquisição de matéria-prima, insumos vegetais, a rigidez normativa e a falta de normatização mais adequadas às realidades regionais e locais dos programas de fitoterapia, por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Por outro lado, Caccia-Bava et al.^[27] notaram maior distribuição de fitoterápicos industrializados em municípios mais populosos e com melhores condições socioeconômica. Além disso, foi constatado que medicamento fitoterápico industrializado tem sido mais utilizado do que as plantas medicinais ou medicamento fitoterápico manipulado.

Hasenclever et al.^[28] mostraram que, entre 2009-2015, as 25 empresas produtoras nacionais de fitoterápicos foram compradas por 10 empresas estrangeiras, mostrando a crescente atratividade deste setor por parte das multinacionais. Os mesmos autores demonstraram que existe uma negligência em relação ao conhecimento tradicional e seus praticantes por não haver uma diretriz específica para a atuação deles nos programas e pesquisas de plantas medicinais e fitoterápicos. Também, identificou como um dos principais entraves neste setor, a atuação da Anvisa. Além disso, a publicação da RDC nº 26/2014^[29] e suas

instruções normativas estabeleceram os procedimentos necessários para o registro simplificado de fitoterápicos e o registro ou notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (PTF). Para isso, criou uma lista com espécies que podem ser utilizadas para o registro simplificado de fitoterápico ou de PTF. Espécies que não fazem parte destas listas podem ser registradas como fitoterápicos, contudo, é exigido estudos clínicos para comprovar a segurança e eficácia. Diante dos custos deste processo, as espécies nativas são as que apresentam menos estudos e, por isso, são as excluídas do âmbito regulatório.

Diante do panorama dos caminhos que a PNPMF vem seguindo, a não valorização da cultura e herança regional e a unificação na fabricação de fitoterápicos industrializados pode ser fundamentada pela unificação das técnicas, o que Santos^[21] chama de “motor único”, que permite ações igualmente globais, por intermédio de grandes produtores mundiais. Santos^[21] enxerga a unicidade da técnica como um dado essencial do processo de globalização no qual um único sistema técnico se superpõe aos outros sistemas precedentes, como um sistema técnico hegemônico.

Assim, uma planta conhecida e utilizada por determinada cultura, que carrega além do potencial de cura símbolos e heranças geracionais, passa a ser substituída por espécie exótica que não tem nenhuma relação com aquele território, cujo fitoterápico é produzido em empresa multinacional e distribuído mundialmente.

Essa estratégia induz o aumento no consumo de fitoterápicos industrializados em relação ao uso das plantas medicinais que poderiam ser produzidas em hortas comunitárias ou familiares, possibilitando a difusão do saber popular através de oficinas e encontros que incluíssem pessoas que detentoras do conhecimento sobre o manejo, cultivo e uso das plantas, podendo esta atividade gerar renda para comunidades em situação de vulnerabilidade econômica, além de preservar o conhecimento tradicional. Entretanto, ações desta natureza não despertam interesses do mercado, dentre outros motivos, por não produzir consumidores para fitoterápicos industrializados.

A classificação e registro dos fitoterápicos como medicamentos faz com que sejam incluídos na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, a qual restringe a fabricação às indústrias farmacêuticas, estabelecimentos autorizados pela Anvisa para essa finalidade. Isso restringe a produção de fitoterápicos e reduz as possibilidades de cuidado com outras formas de produtos contendo plantas medicinais. Por outro lado, as diferentes formas de cuidado e atenção que operam em uma sociedade possuem relação com as condições religiosas, políticas, econômicas, espaciais e técnicas existentes em cada lugar ^[30] Existem diferentes formas para se tratar uma mesma enfermidade.

O processo de apropriação e de imposição da medicina moderna coloca as práticas médicas tradicionais, populares e de outras origens ou como inferiores pelo não cientificismo ou as encaixam no modelo da medicina hegemônica.

A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) visa valorizar e preservar o conhecimento tradicional por meio da utilização de plantas medicinais em suas diferentes formas. Entretanto, as comprovações científicas exigidas para serem incluídas no SUS mostram-se como barreiras no desenvolvimento e gestão da referida política. Se, por um lado, é proposto treinamento aos praticantes das medicinas tradicionais para inclui-los no SUS, por outro, nota-se uma escassez de conhecimento sobre o uso de plantas e medicinais e fitoterápicos por parte dos profissionais da saúde. Ou seja, um conjunto de ambivalências que entravam o desenvolvimento desta política pública. Diante destes fatos, a hipótese

avaliada no presente artigo comprova que as mudanças proporcionadas pelas normativas sanitárias concentram a produção de fitoterápicos em indústrias farmacêuticas especializadas na produção de alopáticos. Estas buscam apenas atender a demanda do mercado consumidor e para isso investem numa produção altamente tecnicista baseada em extratos secos e formas farmacêuticas modernas com exclusão das nativas com investimento nas exóticas, conforme explicado a seguir.

Materiais e Métodos

No decorrer da nossa discussão teórica observamos que após a criação da PNPMF, houve uma diminuição no número de farmácias vivas e de manipulação e um aumento no consumo de fitoterápicos industrializados. Também falamos sobre o fechamento ou a venda de empresas nacionais, fabricantes de medicamentos fitoterápicos, a maioria por não sustentar as exigências normativas estabelecidas pela Anvisa. A comprovação destes fatos pode ser demonstrada a partir da análise dos registros de fitoterápicos disponibilizados pela Anvisa na internet (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos>).

Neste sentido, foi conduzida pesquisa a respeito dos registros disponíveis para a classe “medicamentos fitoterápicos”, na qual foi gerada uma planilha contendo as seguintes informações: número de registro, nome do produto, nome botânico das espécies, nome da empresa, unidade federativa em que a empresa se localiza, atividade principal descrita no Cadastro de Pessoa Jurídica (CNPJ) e a situação atual do registro (se válido ou caduco/cancelado). A partir do nome botânico, identificou-se a origem das espécies a fim de categorizá-las em nativas ou exóticas, tendo como base informações dispostas na Flora do Brasil (<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>). Todas as informações foram dispostas numa planilha do Programa Excel® para auxiliar nas análises das categorias elencadas.

Resultados e Discussão

Como resultado, obteve-se 1185 registros de fitoterápicos na Anvisa, dentre estes 849 (72%) encontram-se caducos ou cancelados e 336 (28%) válidos. O produto com registro caduco ou cancelado mais antigo é do ano 2.000, logo após a criação da Anvisa, em 1999. Dentre estes registros, não foi possível analisar a composição de 14 (1,2%) deles, pois esta informação não está disponível na Anvisa e nem em outras bases de dados na internet. Apenas a análise dos registros já demonstra que a maior parte dos fitoterápicos registrados encontram-se caducos ou cancelados, demonstrando mudanças em normativas sanitária [14]. Isso significa dizer que as empresas não conseguiram renová-los ou até mesmo desistiram de fazê-lo. Essa renovação é feita a cada 5 anos. Estes registros pertencem a 205 indústrias farmacêuticas, distribuídas em 17 categorias de atividade principal, segundo informação do CNPJ. A grande maioria (122 – 60%) atua como fabricante de medicamentos alopáticos para uso humano e 17 (8,3%) tem como atividade principal a produção de fitoterápicos para uso humano. O restante é dividido em fabricantes de produtos alimentícios e homeopáticos. Ou seja, os fitoterápicos são produzidos por indústrias farmacêuticas alopáticas que incluem os fitoterápicos como produtos secundários em sua atividade principal.

Quando se analisa a distribuição das empresas no território brasileiro, as 205 empresas encontram-se distribuídas em 18 estados, sendo que a maior parte se concentra na Região Sudeste do Brasil (**TABELA 1**).

O Estado de São Paulo é líder (75 – 37%) no número de indústrias farmacêuticas que contêm registros de fitoterápicos na Anvisa. As Regiões Norte e Nordeste apresentam 22 (11%) do total, embora represente a maior parte do território nacional em extensão geográfica. Como consequência, o Estado de São Paulo lidera o número de registros disponíveis na base de dados com o total de 448 (37,8%) registros, enquanto toda a Região Norte e Nordeste apresenta apenas 88 (7,4%) registros.

Um destaque na produção de fitoterápicos é a Região Sul que apresenta 43 (20,1%) empresas que detêm 237 (20%) registros, uma proporção maior que o Estado de São Paulo por concentrar a maioria das indústrias que tem como atividade principal a produção de fitoterápicos no Brasil (7). A Região Centro-Oeste é que menos apresenta empresas (15 – 7,3%) e, conseqüentemente, registros (61 – 5,1%).

A fim de analisar o impacto das mudanças no âmbito regulatório sobre os registros e a sua distribuição territorial, verificou que empresas detêm atualmente o maior número de registros válidos e a distribuição delas no território nacional. Dos 336 registros válidos, o Estado de São Paulo lidera como 106 (31,5%), seguido da Região Sul (PR, RS e SC) com 113 (33,6%) e a Região Norte e Nordeste com 28 (8,3%), sendo que concentra 15 (4,5%) dos registros válidos para essa região. Estes resultados estão de acordo com hipótese discutida anteriormente sobre a concentração e manutenção de atividades econômicas em territórios que conseguem acompanhar as mudanças exigidas no âmbito regulatório.

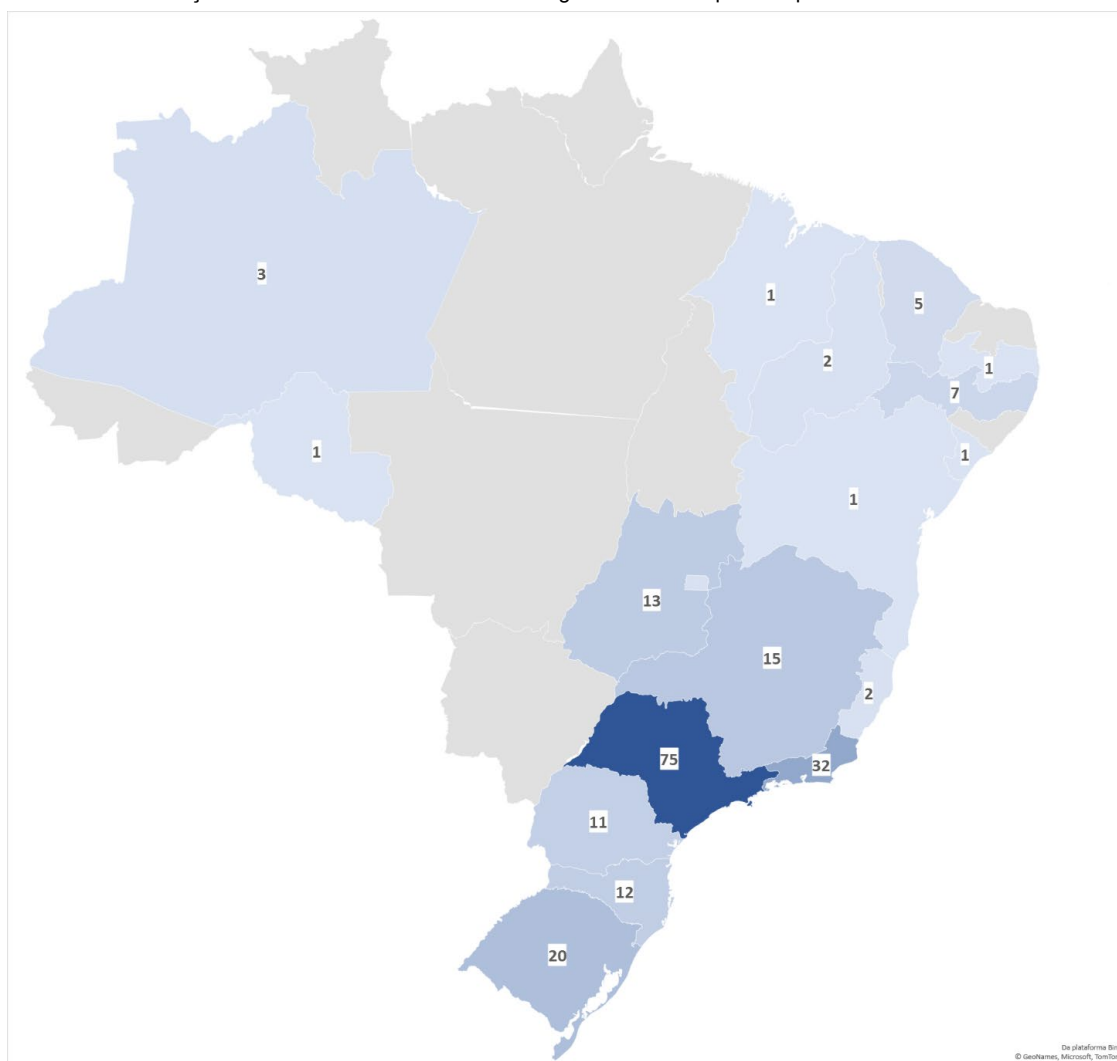
Esse dado reforça o princípio de que somente as empresas com maior poder econômico e, por sua vez, com mais capacidade tecnocientífica conseguem seguir as exigências da Anvisa. Isso pode ser comprovado pelo atual protagonismo do estado da Bahia que possui uma indústria de fitoterápicos que conseguiu investir na modernização do parque industrial, seguindo as atuais normativas sanitárias. Por isso, quando se analisa o total de registros válidos para a Região Norte e Nordeste sem considerar a Bahia, dos 59 registros dessa região apenas 13 estão válidos. O mapa (**FIGURA 1**) ilustra a distribuição das indústrias farmacêuticas no Brasil com registros de fitoterápicos disponíveis na Anvisa e sua alta concentração na Região Sudeste, demonstrando a falta de iniciativas para a inclusão da biodiversidade brasileira em atividades econômicas do setor saúde. Isso pode ser visto em estados como Pará, Amapá, Acre, Roraima, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Tocantins que não apresentam nenhuma empresa, embora sejam ricos em biodiversidade com alto potencial econômico.

TABELA 1: Quantitativo de Indústrias Farmacêuticas por Estados, com registros de fitoterápicos disponíveis na base de dados da Anvisa.

Estado	Total Indústria Farmacêutica	Total registros	Registros Validos	Registros Cancelados/Caducos
AM	3	14	2	12
BA	1	20	15	5
CE	5	6	0	6
DF	2	2	0	2
ES	2	10	7	3
GO	13	59	20	39
MA	1	11	0	11
MG	15	58	21	37
PB	1	1	0	1
PE	7	27	11	16

PI	2	5	0	5
PR	11	122	40	81
RJ	32	167	25	142
RO	1	2	0	2
RS	20	116	43	73
SC	12	89	30	59
SE	1	2	0	2
SP	75	448	106	333
Total	204	1159	320	829

FIGURA 1: Distribuição das indústrias farmacêuticas com registros de fitoterápicos disponíveis na base de dados da Anvisa.



Outro fator que corrobora estas mudanças refere-se ao número de nativas presentes nos registros válidos. A tendência nos últimos anos foi a valorização das espécies exóticas em decorrência da maior quantidade de estudos apresentados por elas. Ao analisar a composição dos fitoterápicos, verificou-se que os 1.171 fitoterápicos são produzidos a partir de 197 espécies, sendo 72 (36,6%) nativas e 125 (63,4%) exóticas, as quais encontram-se distribuídas de forma muito desigual entre os produtos registrados. Vale ressaltar que alguns fitoterápicos apresentam mais de uma espécie em sua composição. Ao somar a presença das

espécies de acordo com os registros de composição conhecida (1.171), observa-se que as nativas aparecem em 172 registros e as exóticas em 999. Além disso, dos 172 registros contendo nativas, 128 (74,4%) encontram-se cancelados ou caducos e 44 (25,6%) válidos. Quanto aos registros contendo as exóticas, 708 (70,9%) estão cancelados ou caducos e 291 (29,1%) válidos. Embora o percentual de válidos entre nativas e exóticas sejam próximos, observa-se que a quantidade de registros válidos (335) contendo nativas é bem menor (44), o que representa apenas 13,1% dos válidos.

Quanto às famílias botânicas, as 197 espécies encontram-se distribuídas em 84 famílias botânicas, sendo a Asteraceae a que apresenta a maior quantidade de produtos registrados (182), seguida de Fabaceae (140), Sapindaceae (92) e Ginkgoaceae (81). Como consequência, as espécies com maior número de registros também pertencem a estas famílias botânicas, a saber, respectivamente: *Arnica montana* L. (Arnica) em 182 fitoterápicos, *Aesculus hippocastanum* L. (castanha-da-índia) em 58 e *Ginkgo biloba* L. (Ginkgo) em 81 produtos, sendo todas espécies exóticas. Dentre as nativas, a com maior quantidade de registros é *Mikania glomerata* Spreng. (Guaco) com 40, seguida de *Paullinia cupana* Kunth (Guaraná) com 34 e *Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral (Espinheira-santa) com 28. Por sua vez, espécies nativas de amplo uso tradicional não tiveram seus registros renovados, pertencentes às famílias Bignoniaceae, Fabaceae, Rubiaceae e Smilacaceae. Estas espécies compunham antigos produtos fitoterápicos: Elixir Salsamarin; Fimatosan; Seiva de Jatobá; Pacová; Piptadenia Colubrina + Associacoes; *Remijia ferruginea* DC. + Associações; Sanativo; Testo Balldarassi; Elixir De Nogueira, Caroba Composto; Salsaparilha Composto. A maior parte destes produtos apresentavam em sua composição mais de uma planta medicinal, uma característica comum da medicina tradicional que é uso de associação de plantas no tratamento em fitoterapia.

Assim, o perfil dos fitoterápicos contendo nativas foram sofrendo modificações com a exclusão das formulações compostas para a introdução de formulações contendo apenas uma espécie nativa. Como exemplo, o FIMATOSAN, que em sua fórmula original era elaborado com sete espécies: (*Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz, *Nasturtium officinale* R.Br., *Mikania glomerata* Spreng., *Lantana camara* L.; *Passiflora alata* Curtis; *Polypodium vulgare* L.; *Myrospermum erythroxylum* Allemão), passou a ser produzido apenas com *Mikania glomerata* Spreng., uma das espécies que constam na RDC 26/2014. Além disso, a maior parte dos fitoterápicos compostos tiveram seus registros cancelados. Os que se mantiveram válidos pertencem a formulações de plantas exóticas baseada em produtos europeus, tais como laxantes compostos (*Senna alexandrina* Mill. + *Plantago ovata* Forssk.), digestivos (*Peumus boldus* Molina + *Cynara scolymus* L.) e calmantes (*Valeriana officinalis* L. + *Humulus lupulus* L.). Todos preparados a partir de espécies exóticas.

Diante deste quadro, oito espécies exóticas lideram o número de fitoterápicos registrados no Brasil, sendo que o Ginkgo aparece em 81 registros, seguidos maracujá (59) e castanha-da-Índia (58), conforme **FIGURA 2** abaixo. Ou seja, espécies compõem a maior parte dos fitoterápicos no Brasil são exóticas.

Quanto aos fitoterápicos contendo nativas, o guaco lidera o número de registros com 40, seguidos de guaraná (34) e espinheira santa (28) (**FIGURA 3**). Outro aspecto importante é o que restante, exceto *Uncaria tomentosa*, compõe fitoterápicos cujos registros não estão válidos. E, dos 40 registros para o Guaco apenas 16 estão válidos e são produzidas por empresas localizadas nos seguintes estados: BA 1, MG 3, PR 2, RS 4, SC 3, SP 3. O aumento no número de registros para nativas como guaco, guaraná e espinheira santa corrobora as mudanças nas normativas da Anvisa, onde estas espécies foram incluídas na RDC 26/2014, em

sua Instrução Normativa nº 2. Além disso, guaco e espinheira santa, juntamente com *Glycine max* L., foram os três primeiros fitoterápicos compor a Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), em 2012 ^[31].

FIGURA 2: Espécies exóticas que contém o maior número de fitoterápicos registrados.

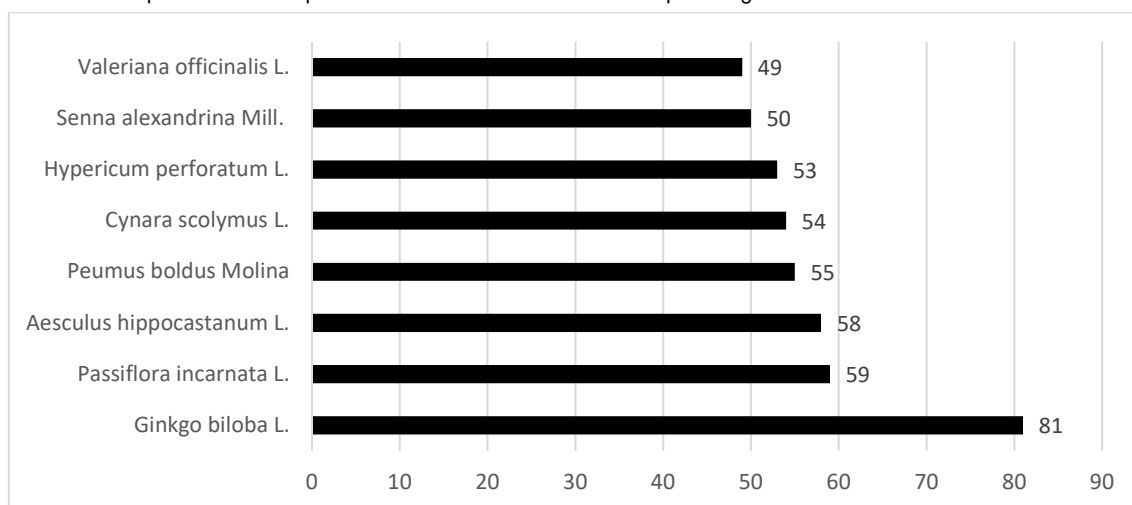
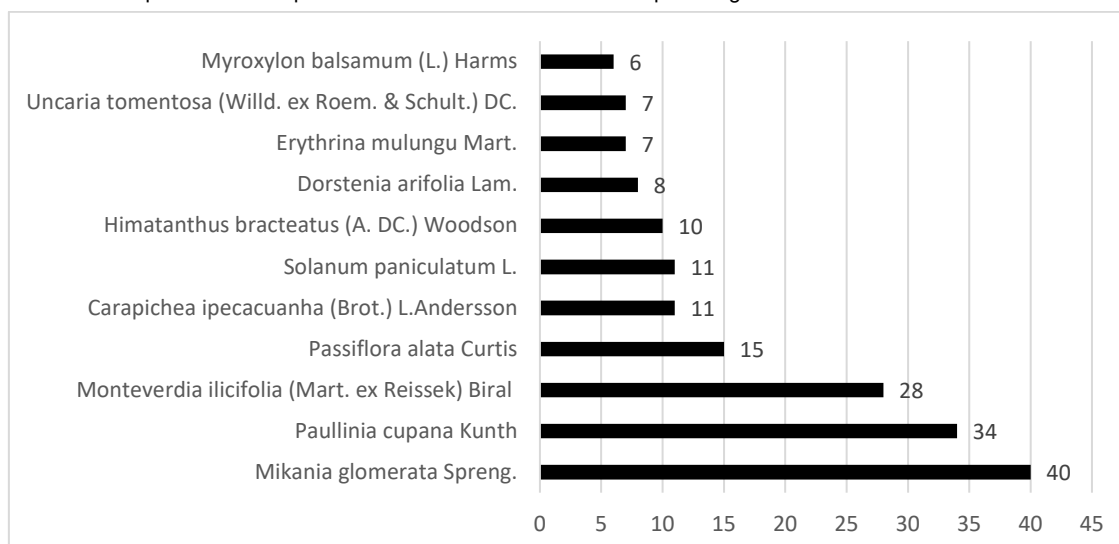


FIGURA 3: Espécies nativas que contém o maior número de fitoterápicos registrados.



Conclusão

Diante do quadro observado no desenvolvimento desta política pública no Brasil, não nos surpreende o número acentuado de empresas instaladas na cidade de São Paulo em comparação com outras regiões do país, principalmente com as regiões Norte e Nordeste, tendo em vista a concentração de empresas e arrecadações na região Sudeste, principalmente a cidade de São Paulo, o polo econômico do país.

Outro dado que vale a pena trazer para essa discussão é que existe uma resistência pelo uso dos fitoterápicos não industrializados pela classe médica^[16], relatando que estes profissionais confiam neste tipo de produto por acreditarem no respaldo em comprovações científicas e por isso são mais eficientes. Diante disso, não é coincidência que um dos produtos mais prescritos seja o *Ginkgo biloba* L., uma espécie

exótica produzida por laboratórios transnacionais que investem no desenvolvimento de produtos altamente tecnológicos, baseados em extratos secos e nanotecnologia.

Em decorrência destes fatos, o desenvolvimento econômico e material nos últimos anos favorece em primeiro plano as empresas multinacionais no Brasil. A base adotada é a de aceitação de uma racionalidade econômica exercida pelas empresas poderosas aliadas a força e ao poder do Estado na criação de condições propícias aos interesses dessas empresas^[21]. As normas e exigências impostas pela Anvisa são formuladas com base nas empresas internacionais, construindo-se mais um entrave para o crescimento e permanência das empresas brasileiras, excluindo as nativas do âmbito regulatório, conforme demonstrado anteriormente.

Reflete-se, neste trabalho, se a retomada e a institucionalização da prática do uso das plantas medicinais e dos fitoterápicos no sistema público de saúde, não seria mais uma forma de alinhar os interesses do mercado à força e poder do Estado, deixando na sombra a valorização do conhecimento tradicional e popular, assim como os benefícios desta política pública para a população. “É percebido um fortalecimento do Estado para atender aos reclamos da finança em detrimento dos cuidados com a população”^[21]. Desta forma, com base nos resultados das pesquisas apresentadas acima, a redução no número de farmácias vivas e o consecutivo aumento na distribuição de medicamentos fitoterápicos industrializados no SUS e, ainda, o domínio na fabricação dos fitoterápicos por multinacionais reafirma o alinhamento do Estado com os interesses econômicos do mercado em detrimento as melhorias nas condições de vida das pessoas.

Uma das estratégias compreendidas como importante e eficaz para a manutenção do conhecimento popular e tradicional sobre o uso de plantas, é facilitar para que as populações que dominam o conhecimento sobre o uso e manejo, possam transmitir esse conhecimento para outras pessoas. Além disso, a construção das farmácias vivas, assim como oficinas sobre conhecimento popular, e trazerem inúmeros benefícios para o sistema público de saúde, contribuindo para a manutenção do saber popular, para a valorização da biodiversidade e do conhecimento local sobre o uso de plantas medicinais.

Quando uma única fórmula é distribuída para todo o mundo perde-se a geografia das plantas, a particularidade cultural e simbólica do seu uso e ainda impede que populações detentoras do conhecimento sobre o manejo e uso das plantas medicinais sejam incluídas no processo de transmissão desse saber. Além disso, quando este fitoterápico é fabricado por transacionais, impõem-se desafios às empresas brasileiras que encontram dificuldades para se manterem em funcionamento. Tais dificuldades advêm da falta de recursos financeiros e tecnocientíficos necessários ao enfrentamento dessa realidade. Assim, pensar o território sobre os pilares da globalização da ciência e da produção de medicamentos, é enxergar como a expansão tecnológica e científica acontece de forma desigual nos territórios. A fábula de uma globalização que leve acesso igual a todo o mundo é apenas uma fábula^[21].

Referências

1. Saad GA et al. **Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
2. Freitas SM. **A Saúde no Brasil: do descobrimento aos dias atuais**. Monografia. São Paulo; INDHS. 2014. 179p. [\[Link\]](#).

3. Camargo MTLDA. A garrafada na medicina popular: uma revisão historiográfica. **Dominguezia**. 2011; 27(1): 41-49. [\[Link\]](#).
4. Barbosa MA et al. O Saber popular: Sua existência no meio universitário. **Rev Bras Enferm**. 2004; 57(6): 715-9. Brasília. [\[CrossRef\]](#).
5. Luz MT. Cultura Contemporânea e Medicinas Alternativas: Novos Paradigmas em Saúde no Fim do Século XX. **PHYSIS: Rev Saúde Colet**. Rio de Janeiro. 2005; 15: 45-176. [\[Link\]](#).
6. Ayres JRDCM. Cuidado e reconstrução das práticas de saúde. **Interf- Comun Saúde Ed**. 2004; 8: 73-92. [\[Link\]](#).
7. Barros JAC. Estratégias mercadológicas da indústria farmacêutica e o consumo de medicamentos. **Rev Saúde Públ**. 1983; 17: 377-386. [\[Link\]](#).
8. Perez EP. A propósito da educação médica. **Rev Bras Saúde Mater Infant**. Recife. Mar. 2004; 4(1): 9-11. ISSN 1806-9304. [\[Link\]](#).
9. Santos M. **A natureza do espaço: Técnica e tempo. Razão e emoção**. Editora da Universidade de São Paulo. 2006. [\[Link\]](#).
10. Bicudo Junior EC. **O circuito superior marginal: produção de medicamentos e o território brasileiro**. Dissertação de Mestrado [em Geografia Humana], Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. 2006. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#).
11. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **J Nat Prod**. 2016; 79: 629-661. [\[CrossRef\]](#).
12. Fernandes TM. **Plantas Medicinais: memória da ciência no Brasil**. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz / acesso aberto SciELO Livros edição. 2004. 260p. ISBN: 85-7541-050-4. [\[CrossRef\]](#).
13. Brasil. Ministério da Saúde, **Lei nº 13.123**, de 20 de maio de 2015. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. CIVIL, C. Brasília 2015. [\[Link\]](#).
14. Oliveira FCS, Barros RFM, Moita NJM. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. **Rev Bras PI Med**. 2010; 12(3): 282-301. [\[CrossRef\]](#).
15. Veiga JB. **Etnobotânica e etnomedicina na Reserva de Desenvolvimento Sustentável do Tupé, baixo rio Negro: plantas antimaláricas, conhecimentos e percepções associadas ao uso e à doença**. Manaus. 2011. 154p. Tese de Doutorado [em Botânica], Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia/Universidade Federal do Amazonas, INPA/UFAM, Manaus. [\[Link\]](#).
16. Bittencourt SC. **Plantas Medicinais: Entre o conhecimento popular e o conhecimento científico: Estudo de caso de dois laboratórios de produção de fitoterápicos**. Florianópolis. 2001. Dissertação de mestrado [Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública], Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC. Florianópolis. 2001. [\[Link\]](#).
17. Matta GC, Morosini MV. Atenção à saúde. In: Pereira IBE, Lima JCF. **Dicionário de Educação Profissional em Saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2008. p.39-44. [\[Link\]](#).
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de atenção básica. **Política Nacional de Plantas medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da saúde, 2006. [\[Link\]](#).
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares-PNPICs**. Brasília, Ministério da Saúde. 2006. [\[Link\]](#).

20. Brasil. Ministério da saúde, Gabinete do ministro. **Portaria Nº 886**, institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2010. [\[Link\]](#).
21. Santos M. **Por uma outra globalização: do pensamento único à consciência universal**. São Paulo: Record, 2001. [\[Link\]](#).
22. Souza ML. Espaço geográfico, espaço social. Organização do espaço e espaço social. In: **Os conceitos fundamentais da pesquisa socioespacial**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil. 2013; p. 21-42. 320p. ISBN: 978-8528617320.
23. Lander E. **A colonialidade do saber: eurocentrismo e ciências sociais perspectivas latino americanas**. Buenos Aires: Clacso, 2005. [\[Link\]](#).
24. Ribeiro LH. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciêñ Saúde Colet**. Mai. 2019; 24(5): 1733-1742. [\[CrossRef\]](#).
25. Radaelli V. A nova conformação setorial da indústria farmacêutica mundial: redesenho nas pesquisas e ingresso de novos atores. **Rev Bras Inov**. 2008; 7(2): 445-482. [\[CrossRef\]](#).
26. Franculino KAS. **Estratégias Produtivas e Tecnológicas das empresas da Indústria Farmacêutica do Brasil e da Índia: um exame a partir de indicadores aplicados aos fluxos de comércio exterior**. Araraquara. 2014. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Econômicas) - Faculdade de Ciências e Letras (Campus de Araraquara), Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, UNIFESP, 2014. [\[Crossref\]](#)
27. Caccia-Bava MDCG, Bertoni BW, Pereira AMS, Martinez EZ. Disponibilidade de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais nas unidades de atenção básica do Estado de São Paulo: resultados do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ). **Ciêñ Saúde Colet**. 2017; 22: 1651-1659. [\[CrossRef\]](#).
28. Hasenclever L, Paranhos J, Costa CR, Cunha G, Vieira D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciêñ Saúde Col**. 2017; 22: 2559-2569. [\[CrossRef\]](#).
29. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Coletiva, **RDC nº 26**. 2014. [\[Link\]](#).
30. Menendez EL. Modelos de atención de los padecimientos: de exclusiones teóricas y articulaciones prácticas. México. DF. **Ciêñ Saúde Col**. 2018; 8: 185-207. [\[Link\]](#).
31. Brasil, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 533**, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2012. [\[Link\]](#).

Histórico do artigo | **Submissão**: 03/12/2020 | **Aceite**: 15/06/2021 | **Publicação**: 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Castro MR, Léda PHO. Normativas sanitárias e a distribuição geográfica na fabricação de fitoterápicos no Brasil. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 550-565. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revistafitos/article/view/1123>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Revista Fitos

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

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

Telefone: 21- 3348.5598

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

[Visualizar versão vigente online](#)

Última atualização: 31/03/2021

A Revista Fitos (Farmanguinhos/Fiocruz) é um periódico interdisciplinar de publicação trimestral que tem por objetivo publicar artigos científicos originais sobre Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Biodiversidade e Saúde.

1. A Revista Fitos aceita artigos para as seguintes seções

1.1. Perspectiva: Análises de temas conjunturais, de interesse imediato e sobre a importância do tema, em geral a convite dos Editores, com o máximo de 2.200 palavras e até seis (6) referências.

1.2. Debate: Análise de temas relevantes do campo da Inovação, Biodiversidade e Saúde. A publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por pesquisadores conceituados, convidados a critério da editoria, seguida de resposta do autor do artigo principal, com o máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações.

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

1.4. Revisão: Avaliações críticas e ordenadas da literatura sobre temas pertinentes ao escopo da Revista Fitos, incluindo os tipos de revisões–narrativas, integrativas, sistemáticas e meta-análises. Os autores destes últimos, devem incluir no corpo do manuscrito o número do registro do protocolo da revisão no PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>). Para a elaboração do manuscrito os autores devem seguir as normas propostas pelo PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>). Autores podem também submeter à Equipe Editorial Científica uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 8.000 palavras (excluindo tabelas/ figuras e referências) e, no máximo, quarenta (40) referências atuais.

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

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

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

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

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

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

2.1. O conteúdo integral publicado na Revista Fitos (Farmanguinhos/Fiocruz) passa pelo processo de revisão por pares (*Peer review*). Inicialmente os manuscritos submetidos são direcionados aos editores científicos, para avaliação inicial quanto ao atendimento das normas requeridas para envio dos originais e o mérito do trabalho, decidindo assim, sobre a aprovação de sua submissão, com ou sem alterações. Na sequência, o artigo é enviado para um processo de avaliação por pares, duplo-cega, selecionados de um cadastro de revisores de instituições nacionais e internacionais. Após receber os pareceres dos avaliadores, os Editores Científicos/Associados decidirão pela aceitação do manuscrito sem modificações, pela devolução aos autores com sugestões de modificações ou pela rejeição. Os Editores Científicos/Associados têm a responsabilidade de reencaminhar o artigo aos autores para esclarecimentos, tantas vezes quanto necessário, e, a qualquer momento, por decisão dos Editores o documento pode ter sua recusa determinada. Cada nova versão é analisada pelos Editores Científicos, que detém o poder da decisão final.

3. Normas para submissão e apresentação do manuscrito

3.1. A Revista Fitos publica artigos científicos inéditos e originais, que não estejam em avaliação simultânea em nenhum outro periódico, cuja identificação fará com que o manuscrito seja desconsiderado para publicação.

3.2. Não há cobrança de taxas para submissão, avaliação e publicação dos artigos.

3.3. São aceitos manuscritos em português, inglês e espanhol.

3.4. Todos os artigos são publicados em formato PDF e HTML.

3.5. O conteúdo integral da Revista Fitos de livre acesso, está disponibilizado no site <http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/>, com licença de publicação CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

3.6. Os manuscritos deverão ser acompanhados pelo Termo de Cessão de Direitos Autorais preenchido e assinado individualmente, por todos os autores, e inserido no sistema no momento da sua submissão. [Baixe aqui o Termo](#).

4. Formatação do Manuscrito

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

4.2. O arquivo deverá apresentar-se em formato digital, extensão “doc” ou “docx”. Arquivos em Adobe® PDF format (.pdf files) não serão aceitos.

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

4.4. A organização do manuscrito deve seguir a ordem: título, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e legendas, inseridas no corpo do texto), figuras (cada figura completa, com título e legendas, inseridas no corpo do texto). Para mais informações, [consultar Seções dos manuscritos](#).

4.5. O Título e os Subtítulos, em negrito, deverá ter a primeira palavra escrita com a primeira letra maiúscula.

4.6. Não serão aceitas notas de rodapé.

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

5. Fontes de Financiamento

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

6. Conflito de Interesses

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

7. Colaboradores e ORCID

7.1. Especificar as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo. Os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que estabelece o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas. ([Tutorial](#))

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

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

8. Agradecimentos

8.1. Opcionais.

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

9. Referências

9.1. As referências devem ser numeradas e ordenadas na sequência das citações no texto. As citações no texto devem ser identificadas por algarismos arábicos, entre chaves e sobrescritos. Seguir a sequência da numeração das citações, também, nas tabelas, caso haja.

9.2. Devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo *Uniform Requirements*.

9.3. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados podem ser citados desde que seja feita a indicação da revista e que o respectivo artigo está na pré-publicação em "Ahead of Print".

9.4. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtidas através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html. Para visualizar alguns exemplos do modelo adotado pela Revista Fitos. Para mais informações, [consulte o documento "Exemplos de Referências"](#).

10. Nomenclatura Científica

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

10.1. Nomenclatura Botânica

Os nomes científicos de plantas devem ser escritos de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura Botânica, sem abreviaturas no resumo/abstract e no corpo do texto, para cada espécie citada pela primeira vez, mas quando várias espécies pertencerem ao mesmo gênero basta citar apenas para a primeira (por exemplo, *Mentha piperita* e *M. acuta*). A autoria da espécie (por exemplo, L., Opiz) é necessária apenas na seção de Metodologia, de acordo com o The International Plant Names Index (www.ipni.org) e com a Flora do Brasil 2020 (<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>). Cultivares ou variedades devem ser correlacionados ao nome científico (por exemplo, *Ximenia americana* var. *inermis*). Os autores devem informar na Metodologia/Material e Métodos o espécime e número do *voucher* de referência das plantas utilizadas ou outro material examinado.

11. Ética e Integridade em Pesquisa

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

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

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

a) **estilo científico**: deve ser informativo, racional, baseado em dados concretos, onde podem ser aceitos argumentos de ordem subjetiva, desde que explanados sob um ponto de vista científico;

b) **vocabulário técnico**: a comunicação científica deve ser feita com termos comuns, que garantam a objetividade da comunicação. Porém, deve ser observado que cada área científica possui seu vocabulário técnico próprio;

c) **correção gramatical**: a observação da correção do texto deve ser feita com cuidado, evitando-se o uso excessivo de orações subordinadas em único parágrafo, o excesso de parágrafos, lembrando que cada parágrafo encerra uma pequena ideia defendida no texto, logo, encerrada a ideia, muda-se o parágrafo.

d) **testar todos os hiperlinks das referências**; passando o mouse por cima dos hiperlinks verifique se os endereços informados estão corretos ([Tutorial](#));

e) **realizar o checklist** para fazer a verificação final. [Baixe aqui o checklist](#).

Finalizamos, lembrando que a submissão do manuscrito só será aceita se o mesmo atender plenamente à Instrução aos Autores.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

