

Volume 16 - Número 4
Outubro - Dezembro 2022

REVISTA

FITOS[®]

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

Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Medicamentos da Biodiversidade

Foto de capa: *Laurus nobilis* L. (Lauraceae)
Fonte: O. M. arvoresarbustosdeportugal.com



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz





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

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

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

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

Editores

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

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

Editora Científica Maria Helena Durães Alves Monteiro, FIOCRUZ, Brasil

Editores Associados

Emiliano de Oliveira Barreto, UFAL, Brasil

Érica Speaglich, USP, Brasil

Israel Felzenszwalb, UERJ, Brasil

Ivanildes Vasconcelos Rodrigues, UFJF, Brasil

João Paulo Viana Leite, UFV, Brasil

Marcelo Neto Galvão, FIOCRUZ, Brasil

Marcos Sorrentino, USP, Brasil

Marisa Fernandes Mendes, UFRRJ, Brasil

Paulo Rogério Lopes, UFPR, Brasil

Rodolfo Santos Barboza, UFRJ, Brasil

Corpo Editorial:

Benjamin Gilbert, FIOCRUZ, Brasil

Cecília Veronica Nunez, INPA, Brasil

Edeltrudes de Oliveira Lima, UFPB, Brasil

Jan Carlo Delorenzi, Universidade Presbiteriana Mackenzie, Brasil

Jislaine de Fátima Guilhermino, FIOCRUZ, Brasil

João Marcos Hausmann Tavares, UFRJ, Brasil

José Maria Guzman Ferraz, UFSCar, Unicamp, Brasil

Katia Soares da Poça, INCA, Brasil

Maria Aparecida Medeiros Maciel, UFRN, Brasil

Maria Cecilia Tomassini Urti, Universidad de República Uruguay, Uruguai

Maria Cristina Marcucci Ribeiro, UNIBAN, Brasil

Nilson do Rosário Costa, FioCruz, Brasil

Norma Albarello, UERJ, Brasil

Sarita Albagli, IBIC, Brasil

REVISTA FITOS

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

Correspondência / Mail

Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS

FIOCRUZ, Farmanguinhos, Complexo Tecnológico de Medicamentos - CTM

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

CEP 22775-903

revistafitos@far.fiocruz.br

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

Informações para cadastro e submissão / Registration and submission information

revistafitos.far.fiocruz.br

Tel: +55 21 3348.5370 / +55 21 3348.5598

E-mail: revistafitos@far.fiocruz.br

Acesso online / Online access

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

revistafitos.far.fiocruz.br

Classificação CAPES-Qualis

Qualis B4 – Interdisciplinar, Medicina Veterinária e Odontologia

Escritório Editorial - CIBS

Yolanda de Castro Arruda – Revisão textual e normativa

Eugênio Telles – Editoração digital e suporte técnico

Apoio CIBS

Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira – Assessoria de gestão

Denise Monteiro da Silva – Assessoria de comunicação e divulgação

Associada à ABEC

Associação Brasileira
de Editores Científicos



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

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

Anual: 2007 e 2011

Interrompida: 2008, 2014

Quadrimestral: 2010, 2018

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

Semestral: 2005, 2006, 2009, 2013, 2017

ISSN 1808-9569

e-ISSN 2446-4775

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

CDD 615.32

Revista Fitos

e-ISSN 2446-4775 | ISSN 1808-9569

Volume 16, número 4

Outubro – Dezembro 2022

EDITORIAL

- A inovação em biodiversidade e saúde na trajetória da Revista Fitos** 402
Glauco de Kruse Villas Bôas

ARTIGO DE PESQUISA

- Arranjos Produtivos Locais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos nos biomas brasileiros: um diagnóstico preliminar** 403-417
Local Productive Arrangements of Medicinal Plants and Herbal Medicines in Brazilian biomes: a preliminary diagnosis
Cubides, Nataly Zuñiga; Bonacelli, Maria Beatriz Machado.
- Aspectos anatômicos e da composição do óleo essencial da folha de *Triphasia trifolia* (Burm. F.) P. Wilson (Rutaceae)** 418-430
Anatomical aspects and composition of the essential oil from leaf of *Triphasia trifolia* (Burm. F.) P. Wilson (Rutaceae)
Soares, Felipe Marciano; Marques, Carlos Alexandre; Torquilha, Helena de Souza.
- Avaliação das atividades de suscetibilidade e sinergismo com o óleo essencial de *Laurus nobilis* (Lauraceae) e fármacos antimicrobianos contra cepas bacterianas** 431-442
Evaluation of susceptibility and synergism activities with *Laurus nobilis* (Lauraceae) essential oil and antimicrobial drugs against bacterial strains
Lima, Willian Artner de; Fernandes, Lidiane Aparecida.
- Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações fitocosméticas de uso tópico contendo óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia* Cheel. Myrtaceae)** 443-455
Development and evaluation of the physicochemical stability of phytocosmetics formulation for topical use containing Tea Tree Oil (*Melaleuca alternifolia* Cheel. Myrtaceae)
Leão, Júlia; Klafke, Arlete Teresinha; Soares, Jocelene.
- Efeito alelopático de extratos de *Crotalaria* e Milheto em sementes de tomate** 456-464
Allelopathic effect of *Crotalaria* and Millet extracts in tomato seeds
Arruda, Aline Glecia Moreira de; Silva, Vanessa Neumann.
- Fitoterápicos disponíveis na RENAME e aquisição pelo SUS: uma contribuição para análise da PNPMF** 465-478
Herbal medicines available at RENAME and acquisition by SUS: a contribution to the PNPMF analysis
Silva, Gabriella Guimarães e; Léda, Paulo Henrique de Oliveira; Oliveira, Danilo Ribeiro de.

Impacto do consumo de *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) em ratos wistar alimentados com dieta de cafeteria 479-489

Impact of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) consumption on wistar rats fed a cafeteria diet

Silva, Jéssica Priscila Zampieri da; Borges, Letícia Marcon; Piva, Pierre Augusto; Moreno, Gustavo Frederico; Silva, Fernanda Guimarães Drummond e; Netto, Flávia Maria; Silva, Sóstenez Alexandre Vessaro; Bernardi, Daniela Miotto.

Interações entre plantas medicinais e medicamentos em portadores de hipertensão arterial sistêmica e *Diabetes mellitus* 490-507

Interactions of medicinal plants and drugs in patients with systemic arterial hypertension and *Diabetes mellitus*

Ferreira, Tiago Agostinho; Valadares, Ydia Mariele; Costa, Jullyana Bicalho; Paschoalim, Andressa Barros; Soares, Jéssica Aline Silva; Ramos, Mariana Cristina de Assis; Silva, Maria Ludmila da.

REVISÃO

Potencial efeito terapêutico das folhas de *Moringa oleifera* Lamarck (Moringaceae): uma revisão do seu papel no controle da glicemia em estudos *in vivo* 508-540

Potential therapeutic effect of *Moringa oleifera* Lamarck (Moringaceae) leaves: a revision of its role in glycemic control *in vivo* studies

Castro, Francker Duarte de; Silva, Larissa Marina Pereira; Oliveira, Renata Borges; Zucolotto, Silvana Maria.

Utilização da fitoterapia para redução da ansiedade frente a pandemia por SARS-COV-2 541-550

Use of phytotherapy to reduce anxiety in the face of the pandemic by SARS-COV-2

Silva, Flávia Thays de Moura; Ferreira, Débora; Santana, Gabryelle de Barros; Santos, Káren Mickaely Gonçalves; França, Emmily Fabiana Galindo de.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Normas para submissão e apresentação do manuscrito 551-555

A inovação em biodiversidade e saúde na trajetória da Revista Fitos

Há dezessete anos nascia a Revista Fitos. No mundo afirmava-se a associação entre desenvolvimento econômico e Ciência, Tecnologia e Inovação. Apesar da finitude dos recursos naturais anunciada desde a década de 1980, o modelo de desenvolvimento hegemônico continuava, a despeito de críticas de correntes ecológicas da economia, baseado e justificado na ideia de um crescimento eterno, guiado pela acumulação. Da metade do século passado para cá a Ciência evoluiu, incorporando diversos conceitos para além do modelo linear e mais recentemente, contando com os recursos do paradigma tecno econômico da informação. Entretanto, em suas políticas, elaboradas por diversos países, verifica-se a utilização da produtividade para a medição da produção científica, o que, aliás, é um conceito industrial e não científico. Verifica-se também que a despeito de grandes mudanças paradigmáticas em curso, a elaboração acadêmica ainda está presa a uma estrutura disciplinar. Por fim, a dificuldade da produção científica mundial em lidar com a pressão de transformação expressa pela emergência climática, ainda é uma realidade, patinando em velhos paradigmas a despeito da ameaça a própria vida no planeta.

Quando nascia a Revista Fitos, a sustentabilidade ainda não fazia parte da estratégia nacional de Ciência e Tecnologia. Nem mesmo as novas políticas brasileiras haviam sido publicadas, trazendo pela primeira vez, a ideia de inovação, plantas medicinais e biodiversidade. Na perspectiva do acesso aberto, ou seja, a disseminação gratuita dos conteúdos acadêmicos, o Brasil ainda estava assimilando os primeiros documentos a respeito, publicados nos primeiros anos da década de 2000. Durante essa trajetória, quantos percursos a Revista Fitos teve que percorrer para evoluir, se adaptar e redefinir sua própria identidade.

Ao longo desses dezessete anos a Revista Fitos optou por ampliar seu escopo, assumindo a multidisciplinaridade e a transdisciplinaridade para abordar a complexidade que envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a inovação em biodiversidade e saúde. Foi e continua sendo um desafio adotar um perfil que se difere daquele monodisciplinar com foco apenas nas disciplinas tradicionais como a Química e a Farmacologia para incorporar outras áreas que compõem este ecossistema epistemológico. Áreas que se relacionam através de interconexões, tais como: políticas públicas, educação, propriedade intelectual, conhecimento tradicional, agricultura ecológica e assim por diante. Hoje a Revista Fitos já opera com acesso aberto, difusão gratuita e sem custo para os autores, já tendo incorporado o conceito de ahead of print, se preparando para adotar os sistemas de publicação contínua além de avaliação aberta por pares.

Ao concluir mais um ano dessa trajetória, estamos orgulhosos de sua estrutura, composta de editores associados e a nossa equipe de trabalho. Estes imprimirão uma nova dinâmica no fluxo editorial que nos permitirá alcançar patamares ainda mais elevados para nossos objetivos. Vamos adiante!

Dr. Glauco de Kruse Villas Bôas

Coordenador do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde - CIBS
Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos - Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz.

Arranjos Produtivos Locais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos nos biomas brasileiros: um diagnóstico preliminar

Local Productive Arrangements of Medicinal Plants and Herbal Medicines in Brazilian biomes: a preliminary diagnosis

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1373>

Cubides, Nataly Zuñiga^{1*}; Bonacelli, Maria Beatriz Machado¹.

¹Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Geociências da UNICAMP, Departamento de Política Científica e Tecnológica do IG/UNICAMP. Rua Carlos Gomes, 250, Cidade Universitária, CEP 13083-855, Campinas, SP, Brasil.

*Correspondência: nacubidesz@gmail.com; biabona@unicamp.br.

Resumo

Arranjos Produtivos Locais (APLs) ressaltam a proximidade geográfica para o aproveitamento das particularidades locais ligadas a conhecimentos tradicionais, científicos e tecnológicos. Eles têm sido utilizados como um dos instrumentos de política no segmento dos fitoterápicos no Brasil que atende tanto a diversidade biológica e cultural quanto o desenvolvimento sustentável. O objetivo desse artigo foi apresentar um diagnóstico dos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos nos seis biomas do país, a partir de fontes secundárias de informação e dados. Foram identificados 22 APLs com informações disponíveis, assim distribuídos: 40,9% na Mata Atlântica, 18,2% tanto no Cerrado como na Amazônia, 13,6% na Caatinga e 4,5% tanto no Pantanal como no Pampa. Eles desenvolvem ações que visam contribuir para o fortalecimento da assistência farmacêutica e do complexo produtivo local. Porém, são ações, em geral, com abrangência reduzida e baixa participação de atores fundamentais, como comunidades e povos tradicionais, empresas e instituições financeiras. Conclui-se que os APLs devem ser acompanhados de outros instrumentos de política pública e ações público-privadas que permitam o fortalecimento de cadeias produtivas e inovativas (como as Farmácias Vivas) e o aproveitamento sustentável da sociobiodiversidade brasileira, assim como para a integração de diferentes conhecimentos.

Palavras-chave: Fitomedicamentos. Farmácia Viva. Biodiversidade. Etnobotânica. Fitoterapia.

Abstract

Local Productive Arrangements (LPAs) emphasize the geographic proximity to take advantage of local particularities linked to traditional, scientific and technological knowledge. They have been used as one of the policy instruments in the herbal medicine segment in Brazil, which serves both biological-cultural diversity and sustainable development. The aim of this article is to present a diagnosis of LPAs of medicinal and herbal plants in the six biomes of the country, from secondary sources of information and data. 22 LPAs with

available information were identified, distributed as follows: 40.9% in the Atlantic Forest, 18.2% in both the Cerrado and the Amazon, 13.6% in the Caatinga and 4.5% in both the Pantanal and the Pampa. They develop actions that aim to contribute to the strengthening of pharmaceutical assistance and local productive complex. However, they are actions, in general, with reduced scope and low participation of key actors, such as communities and traditional peoples, companies and financial institutions. It's concluded that the APLs must be accompanied by other instruments of public policy and public-private actions that allow the strengthening of productive and innovative chains (like Live Pharmacies) and the sustainable use of Brazilian socio-biodiversity, as well as for the integration of different knowledge.

Keywords: Phytomedicines. Live Pharmacy. Biodiversity. Ethnobotany. Phytotherapy.

Introdução

Os fitoterápicos, entendidos como produtos obtidos de matéria-prima vegetal “com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico (...)”^[1], integram conhecimentos tradicionais, científicos e tecnológicos, que são elementos importantes não só para atingir uma maior participação no mercado, mas também para integrar a sustentabilidade no setor.

A necessidade de garantir a repartição dos benefícios decorrentes da utilização do patrimônio genético e dos conhecimentos tradicionais associados à diversidade biológica e cultural ou sociobiodiversidade; a urgência pela proteção e conservação dos biomas; o desafio de fornecer medicamentos seguros e eficazes para toda a população; entre outras demandas, torna necessário compreender como os interessados nesta discussão estão envolvidos nas formas de organização da dinâmica de produção do conhecimento e inovações, que buscam e podem dar solução a alguns desses problemas.

Uma das diversas formas de organização da atividade produtiva e da dinâmica do conhecimento e inovação no setor dos fitoterápicos no Brasil são os Arranjos Produtivos Locais (APLs) que são definidos como:

Um conjunto de agentes econômicos, políticos e sociais localizados no mesmo território, desenvolvendo atividades econômicas relacionadas e que apresentam vínculos expressivos de produção, interação, cooperação e aprendizagem^[2].

Esta abordagem destaca, dentre outros, a relevância da proximidade e concentração geográfica para estimular os processos de inovação e aprendizagem^[3], aproveitando capacidades relacionadas com os conhecimentos locais dos atores. Dita proximidade geográfica pode propiciar interações e processos de cooperação, permitindo assim a geração, difusão e aproveitamento dos conhecimentos para o melhoramento das capacidades produtivas e de inovação, bem como para a criação de vantagens competitivas das estruturas produtivas^[4].

Os APLs podem ter diversas configurações. Por exemplo, Ferreira *et al.*^[5] propõem cinco categorias que comporiam os APLs: instituições de crédito, empresas, instituições de ensino e pesquisa, associações locais e empresariais, e o governo, sugerindo ser, este último, o principal promotor da interação, cooperação e articulação dos outros atores. O Ministério do Meio Ambiente^[6], propõe uma configuração praticamente semelhante para o caso dos produtos da diversidade biológica e cultural, ou da sociobiodiversidade, identificando também cinco categorias: instituições financeiras, empresas, instituições de apoio (ONGs,

institutos de pesquisa, órgãos governamentais, entre outros), redes de organizações locais (cooperativas, associações e grupos informais) e o governo.

Tanto para Ferreira *et al.*^[5] como para o Ministério do Meio Ambiente^[6] as configurações dos APLs são diversas e podem mudar de local para local, devido a características regionais, socioeconômicas, culturais, ambientais e institucionais dos territórios. Além disso, os APLs também podem se transformar no tempo pela formação e/ou fortalecimento de redes de relações sociais e produtivas por meio da integração de novos atores à configuração anterior^[6].

O uso de fitoterápicos foi efetivamente implementado no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) em 2006. Em 2008, foi publicado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e a Comissão Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos para orientar a PNPMF. Como resultado da PNPMF, foram obtidas a Lista Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (RENAFITO) e a Lista Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS)^[7].

O SUS também tem a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que foi atualizada em 2020; nela são oferecidos 12 medicamentos fitoterápicos^[8] dos quais apenas 4 são espécies nativas do Brasil: aroeira (*Schinus terebinthifolia*), espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*), guaco (*Mikania glomerata*) e unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*); as outras espécies são nativas de regiões como Norte da África e Oeste da Ásia. Esses medicamentos fitoterápicos estão disponíveis para o tratamento de diversas doenças no SUS, atingindo 1108 municípios em 2017 por meio dos serviços de fitoterapia, segundo dados do Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB)^[9].

Assim, no contexto da Política e do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, o Ministério da Saúde tem oferecido três modalidades de apoio à implantação de projetos nesse eixo temático: 1) Assistência farmacêutica em plantas medicinais e fitoterápicos, 2) Arranjos produtivos locais em plantas medicinais e fitoterápicos e 3) Desenvolvimento e Registro de Fitoterápicos da RENAME. No caso dos APLs, o objetivo é fortalecer a assistência farmacêutica e o complexo produtivo em plantas medicinais e fitoterápicos no país^[10]. Dessa forma, o Ministério da Saúde por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) apoiou 31 projetos para a estruturação, consolidação e o fortalecimento de APLs, entre 2012 e 2015, com financiamento de \$21.086.579 por meio de 4 editais (Edital nº 1/SCTIE/MS de 2012, 2013, 2014 e edital N.º 2/SCTIE/MS de 2015)^[9].

Em conjunto com os APLs, há outro tipo de estratégias focadas em fortalecer a implementação da PNPMF, da PNPIC e da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, como é o caso das Farmácias Vivas. Estas têm como finalidade criar espaços onde podem ser realizados desde o cultivo, a colheita, o processamento e o armazenamento de plantas medicinais, bem como a manipulação e dispensação de preparações magistrais e oficinas de plantas medicinais e fitoterápicos^[11]. Para o ano 2020, o Ministério da Saúde investiu R\$ 7,9 milhões para a estruturação de Farmácias Vivas por 10 secretarias municipais de saúde espalhadas pelo país com o objetivo de fornecer fitoterápicos para a atenção primária^[12].

Considerando a centralidade desse tipo de políticas e estratégias no uso sustentável da sociobiodiversidade e na atenção à saúde, assim como a estrutura reconhecidamente importante do SUS, o objetivo desse trabalho

foi realizar um diagnóstico das ações, composição, estrutura e resultados reportados por APLs de plantas medicinais e fitoterápicos nos biomas da Mata Atlântica, Amazônia, Cerrado, Caatinga, Pampa e Pantanal.

Material e Método

Esse foi um estudo exploratório e descritivo de natureza qualitativa. Para a coleta das informações utilizou-se como ferramenta metodológica a revisão bibliográfica em fontes secundárias de informação, consultando trabalhos acadêmicos, artigos, sites governamentais, entre outros, todos citados neste artigo. Posteriormente, as informações foram sistematizadas numa planilha e categorias foram criadas, considerando:

1. Os atores que compõem os APLs: foram utilizadas as categorias propostas pelo Ministério do Meio Ambiente^[6], quais sejam: instituições financeiras, empresas, instituições de apoio, redes de organizações locais e o governo;
2. Os resultados obtidos e reportados pelos APLs: foram criadas nove categorias, quais sejam: associatividade, atividades agrícolas, capacitação, encontros e eventos, estudos, infraestrutura e equipamentos, produção e distribuição de fitoterápicos, publicações e documentos, e finalmente outros.

Para a análise dos resultados, foram calculadas algumas estatísticas básicas, como frequências e percentagens.

Resultados e Discussão

Os resultados e suas análises correspondentes são apresentados a seguir, organizados da seguinte forma: localização geográfica e fontes de financiamento; atores; espécies de plantas medicinais; presença e atuação de Farmácias Vivas e agricultura familiar; e, resultados reportados pelos APLs.

Localização geográfica e fontes de financiamento dos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos

Na primeira fase da pesquisa, foram encontrados 38 APLs de plantas medicinais e fitoterápicos. Porém, numa busca mais aprofundada, informações de apenas 22 APLs foram encontradas. A maioria dos APLs (40,9%) está concentrada na Mata Atlântica, mais precisamente nas regiões Sudeste e Sul do país; o Cerrado responde por 18,2% distribuídos nas regiões Sudeste e Centro-Oeste; a Amazônia, com o mesmo percentual de APLs do Cerrado, concentra os do norte do país; a Caatinga tem uma participação do 13,6% distribuídos na região Nordeste; e, finalmente, o Pantanal e o Pampa têm 4,5% cada, nas regiões Centro-Oeste e Sul, respectivamente. Na amostra deste trabalho, os Estados do Pará, Minas Gerais e Paraná concentram o maior número com três APLs cada, seguidos por Rio de Janeiro e São Paulo com dois, e Amazonas, Alagoas, Goiás, Distrito Federal, Pernambuco, Ceará, Paraíba, Rio Grande do Sul e Mato Grosso com um único APL.

Conforme apresentado na **TABELA 1**, mais de 81% dos APLs tiveram sua origem em iniciativas públicas (editais da SCTIE e Núcleo Estadual de Arranjos Produtivos Locais no Amazonas), com valores de financiamento bastante heterogêneos: de R\$ 127.679,00 (APL de Santarém, Amazônia) a R\$ 977.208,84 (APL de Poconé, Pantanal), com média e mediana de cerca de R\$ 600 mil. Os 18% restantes não informaram a origem dos recursos financeiros. Não foi possível identificar recursos de origem privada para a implantação dos 22 projetos, o que pode estar refletindo uma baixa cooperação entre os setores público e privado.

TABELA 1: Localização geográfica e financiamento dos APLs identificados.

UF	Bioma	Município ou cidade	Fonte de financiamento	Valor (R\$)
AM	Amazônia	Manaus, Presidente Figueiredo, Manaquiri e Barreirinha	Núcleo Estadual de Arranjos Produtivos Locais no Amazonas	Não informado
PA	Amazônia	Belém	Não informado	Não informado
PA	Amazônia	Ananindeua	Não informado	Não informado
PA	Amazônia	Santarém	Edital SCTIE/MS nº1/2012	127.679,00
MG	Mata Atlântica	Betim	Edital SCTIE/MS nº1/2012	658.882,70
MG	Mata Atlântica	Ipatinga	Edital SCTIE/MS nº1/2013	504.370,99
RJ	Mata Atlântica	Petrópolis	Edital SCTIE/MS nº1/2012	299.195,00
RJ	Mata Atlântica	Volta Redonda	Edital SCTIE/MS nº1/2014	460.779,4
PR	Mata Atlântica	Foz do Iguaçu	Edital SCTIE/MS nº1/2012	939.557,32
PR	Mata Atlântica	Toledo	Edital SCTIE/MS nº1/2012	603.785,43
PR	Mata Atlântica	Pato Bragado	Edital SCTIE/MS nº1/2012	521.741,04
SP	Mata Atlântica	Itapeva	Edital SCTIE/MS nº1/2012	353.710,00
AL	Mata Atlântica	Maceió	Não informado	Não informado
SP	Cerrado	Botucatu	Edital SCTIE/MS nº1/2012	352.320,00
GO	Cerrado	Diorama	Edital SCTIE/MS nº1/2012	812.566,00
DF	Cerrado	Brasília	Edital SCTIE/MS nº1/2013	226.398,73
MG	Cerrado	Uberlândia	Edital SCTIE/MS nº1/2013	668.839,51
PE	Caatinga	Brejo Madre de Deus	Edital SCTIE/MS nº1/2012	677.173,60
CE	Caatinga	Fortaleza	Edital SCTIE/MS nº1/2013	980.654,40
PB	Caatinga	João Pessoa	Edital SCTIE/MS nº1/2013	605.536,37
MT	Pantanal	Poconé	Edital SCTIE/MS nº1/2013	977.208,84
RS	Pampa	Rio Grande do Sul	Não informado	Não informado

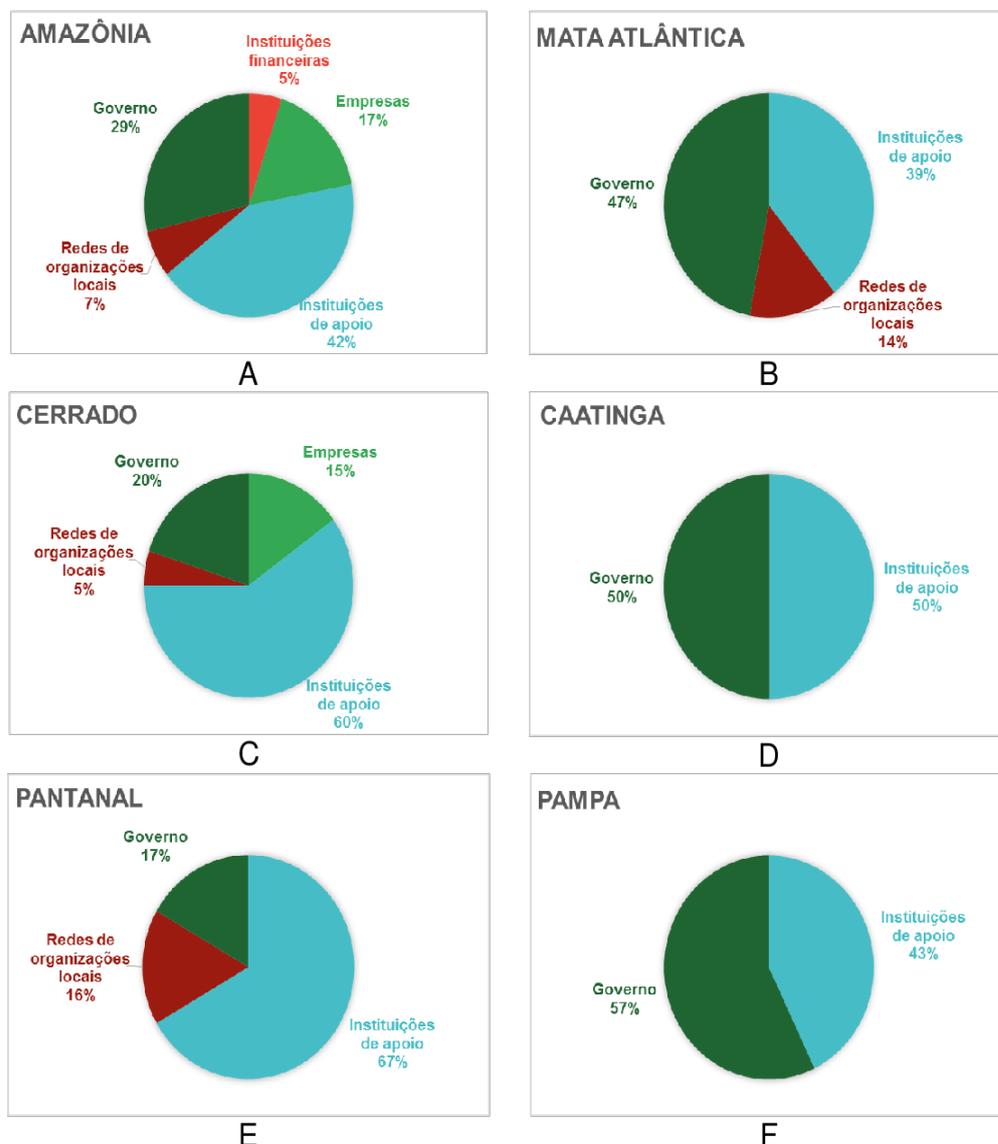
Fonte: elaboração própria, baseado em Brasil^[10,13].

Atores que compõem os APLs de plantas medicinais e fitoterápicos

Devido ao grande número de atores identificados, principalmente nos biomas da Amazônia, Mata Atlântica e Cerrado, esses foram classificados segundo as categorias propostas pelo Ministério do Meio Ambiente^[6], apresentados no **GRÁFICO 1**.

Todos os APLs contam com as categorias “Governo” e “Instituições de apoio”. A presença de atores governamentais pode ser explicada pelo fato de a maioria desses projetos responderem a iniciativas públicas, como os editais da SCTIE que tiveram como critério de elegibilidade que as propostas fossem submetidas e implementadas pelas secretarias municipais, estaduais e do Distrito Federal em parceria com outros atores como instituições, entidades e/ou empresas^[15]. Nestes casos, as secretarias de saúde têm um papel central e articulador, permitindo ou promovendo a interação dos demais atores que compõem os APLs, conforme indicado por Ferreira *et al.*^[5].

GRÁFICO 1: Categorias de atores que compõem os APLs por biomas.



Fonte: elaboração própria baseado em Alves^[14]; Czermainski^[16]; Ministério da Saúde^[6]; Nascimento Júnior^[17]; NEAPL^[18]; Passos, Martins^[19]; Pinheiro^[20]; e Santos^[21].

Percebe-se também a presença das instituições de apoio em todos os APLs dos seis biomas, uma vez que se constituem como os principais parceiros dos atores governamentais de acordo com os resultados encontrados. Esta categoria está conformada por atores que se caracterizam por conter informações e conexões externas aos territórios, permitindo ou facilitando a identificação de oportunidades, captação de recursos, tomada de decisões^[6] e intercâmbio e difusão de conhecimentos e inovações. A seguir, apresentam-se alguns dos atores que fazem parte desta categoria:

- I. Instituições de pesquisa: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA) e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz);

- II. Universidades e instituições de ensino superior: Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Universidade Estadual de Goiás (UEG), Universidade Paranaense (UNIPAR), Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP) e Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT);
- III. Empresas públicas: Empresa de Assistência Técnica e Extensão Rural (EMATER), Fundação de Excelência Rural de Uberlândia (FERUB) e Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA);
- IV. Outros: Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (SEBRAE), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), ONG Giramundo Mutuando, Conselho Regional de Economia do Amazonas (CORECON) e Conselho Regional de Engenharia e Agronomia (CREA).

A categoria “Redes de organizações locais” está presente na Amazônia, Mata Atlântica, Cerrado e Pantanal e, conformada por: associações, cooperativas, centros de saúde populares e organizações da sociedade civil. Por exemplo, para a Amazônia foi identificado o Grupo Conquista de Ervas Medicinais Chico Mendes (GCEM) e o Centro de Recuperação Agrícola Sílvia Hall de Moura (Crashm). Para a Mata Atlântica estão a Cooperativa de Trabalho Alternativo dos Trabalhadores ligados à Pastoral da Criança do Estado do Rio de Janeiro Ltda. (COOP-PROALT), Cooperativa Gran Lago e Cooperativa de Mulheres Assentadas de Reforma Agrária do MST (COOPLANTAS). No caso do Cerrado, a Fundação UNI e no Pantanal, a Associação de Agricultores Familiares em Plantas Medicinais, Condimentares e Aromáticas, com o nome de PLAMPANTANAL ^[17,18].

A categoria das “Empresas” foi identificada apenas na Amazônia e no Cerrado. No primeiro caso podem ser citados a Amazon Ervas, Pronatus do Amazonas e Pharmakos D’Amazônia, no segundo caso estão os Grupos: Centroflora, Aché Laboratórios Farmacêuticos e AGROTEC. Finalmente, a categoria “Instituições financeiras” só está presente na Amazônia, conformada pelo Banco da Amazônia, Banco do Brasil e Caixa Econômica Federal ^[17].

Dessa forma, a configuração ou organização dos atores que compõem os APLs varia entre os biomas, conforme pode ser observado no **GRÁFICO 1**. Apesar disso, algumas semelhanças podem ser observadas: a Mata Atlântica e o Pantanal possuem as mesmas categorias de atores e a frequência de “Redes de organizações locais” é próxima, porém a frequência de “Governo” e “Instituições de Apoio” difere entre os dois biomas; a Caatinga e o Pampa têm comportamento semelhante com a presença apenas das categorias “Governo” e “Instituições de apoio”. O Cerrado conta com quatro categorias, dentre elas, “Empresas”, e a Amazônia é o único bioma onde se encontrou cinco categorias propostas pelo Ministério do Meio Ambiente ^[6].

O exposto mostra que não pode ser estabelecido um padrão óbvio na configuração dos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos, uma vez que estes respondem a características particulares do território, integrando atores com diversos tipos de conhecimentos associados às suas identidades culturais, institucionais, sociais e empresariais, conforme expresso por Ferreira *et al.* ^[5] e o Ministério do Meio Ambiente ^[6]. No entanto, a presença das cinco categorias nos APLs, em diferentes configurações ou organização, poderia representar uma oportunidade de fortalecimento desses arranjos territoriais.

Espécies de plantas medicinais produzidas nos APLs

Na **TABELA 2** são apresentadas as espécies de plantas medicinais produzidas nos APLs de todos os biomas, com exceção do Pampa, pois não foram encontradas informações disponíveis a respeito. Os APLs

da Mata Atlântica têm uma maior diversidade em comparação com os outros biomas, com 30 espécies produzidas. Existem plantas medicinais que estão presentes em mais de um bioma, como as hortelãs (*Mentha* sp.) e o guaco (*Mikania laevigata*), presentes no Cerrado, Mata Atlântica e Caatinga, e a erva cidreira (*Lippia alba*), produzida nos cinco biomas.

TABELA 2: Espécies de plantas medicinais produzidas nos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos e sua participação na RENAME e RENISUS.

Planta Medicinal	BIOMA*					RENAME	RENISUS
	Am	Ce	MA	Ca	Pa		
Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>)			X			X	X
Alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i>)			X				
Alecrim Pimenta (<i>Lippia sidoides</i>)			X				X
Alumã (<i>Gymnanthemum amygdalinum</i>)			X				
Arnica-brasileira (<i>Solidago chilensis</i>)			X				
Assa peixe (<i>Vernonanthura phosphorica</i>)			X				
Babosa (<i>Aloe vera</i>)	X		X			X	X
Calêndula (<i>Calendula officinalis</i>)			X				X
Camomila (<i>Chamomilla recutita</i>)			X				X
Capim cidreira (<i>Cymbopogon citratus</i>)			X				
Capim-Limão (<i>Cymbopogon citratus</i>)			X				
Carqueja (<i>Baccharis crispa</i>)			X				
Carqueja-doce (<i>Baccharis articulata</i>)					X		
Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)			X				
Cavalinha (<i>Equisetum giganteum</i>)			X				
Chapéu-de-couro (<i>Echinodorus grandiflorus</i>)			X				
Colônia (<i>Alpinia Speciosa</i>)			X				X
Colônia (<i>Alpinia zerumbet</i>)			X				X
Cumaruzinho ou Chambá (<i>Justicia pectoralis</i>)	X				X		X
Curcuma (<i>Curcuma longa</i>)			X				X
Erva baleeira (<i>Cordia verbenaceae</i>)			X		X		X
Erva cidreira (<i>Lippia alba</i>)	X	X	X	X	X		
Espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)			X			X	X
Fafia (<i>Pfaffia glomerata</i>)		X		X			
Gengibre (<i>Zingiber officinale</i>)	X						X
Guaco (<i>Mikania glomerata</i>)			X			X	X
Guaco (<i>Mikania laevigata</i>)		X	X	X			X
Hibisco (<i>Hibiscus sabdariffa</i>)			X				
Hortelãs (<i>Mentha s.p</i>)		X		X			X
Hortelã-pimenta (<i>Mentha piperita</i>)			X			X	
Maracujá (<i>Passiflora incarnata</i>)		X					X
Maracujá Amarelo (<i>Passiflora edulis</i>)			X				X
Maracujá-doce (<i>Passiflora alata</i>)			X				X
Melissa (<i>Melissa officinalis</i>)			X				
Pata de vaca (<i>Bauhinia forficata</i>)			X				X
Tanchagem (<i>Plantago major</i>)			X				X

Fonte: elaboração própria baseada em Nascimento Júnior^[17]; Passos, Martins^[19]; Prefeitura Municipal de Petrópolis - Fiocruz^[22]; Semente^[23]; SEBRAE^[24]; e Sombra^[25].

*Am = Amazônia, Ce = Cerrado, MA = Mata Atlântica, Ca = Caatinga e Pa = Pantanal.

Em relação à inserção dessas espécies no SUS, por meio das relações de medicamentos, só a Mata Atlântica e a Amazônia produzem plantas medicinais usadas na produção de fitoterápicos listados na RENAME, no primeiro caso com cinco espécies e no segundo caso com uma única espécie (**TABELA 2**). No caso da RENISUS, todos os APLs dos cinco biomas produzem, pelo menos, uma espécie contida nessa relação, destacando-se que a Mata Atlântica produz 16 dessas espécies, como apresentado, também, na **TABELA 2**. A Amazônia e o Cerrado produzem três espécies contidas na relação, enquanto a Caatinga e o Pantanal produzem apenas duas cada.

Esse cenário, mostra que há tanto lacunas quanto oportunidades para que, primeiro, os APLs trabalhem com espécies vegetais contidas nas listas e nas relações nacionais de plantas medicinais e medicamentos, levando em conta suas próprias características; e segundo, que essas listas e relações sejam expandidas para incluir novos fitoterápicos a base de outras plantas medicinais, levando em consideração a riqueza da diversidade biológica e da etnobotânica dos biomas do país.

Farmácias Vivas e Agricultura Familiar nos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos

A presença de Farmácias Vivas relacionadas a APLs foi identificada em sete (31,8%) dos 22 APLs, assim distribuídos: três na Mata Atlântica (Betim, Volta Redonda e Itapeva) e uma na Amazônia (Santarém), Cerrado (Brasília), Caatinga (Brejo da Madre de Deus) e Pantanal (Poconé). Em alguns casos, como em Itapeva e Santarém, a Farmácia Viva foi criada após o APL, servindo para fortalecer os processos técnico-produtivos da produção de fitoterápicos, enquanto em outros casos, como do Distrito Federal, o APL surgiu como uma resposta à necessidade de manter e/ou fortalecer os serviços da Farmácia Viva. Em outros casos, existem APLs e Farmácias Vivas sem qualquer tipo de relação entre eles^[17,25].

Ainda que os atores sejam diversos, um dos aspectos que chamam a atenção é a ausência de povos e comunidades tradicionais e a baixa participação da agricultura familiar. Apesar de a produção e o uso de fitoterápicos conterem forte componente de diversidade cultural dos povos e comunidades tradicionais, expressado por meio de conhecimentos que ocorrem na prática, não foi possível identificar esses tipos de atores na implantação e execução dos projetos.

No caso da agricultura familiar, sua presença foi identificada em apenas sete (31,8%) dos 22 APLs, embora um dos objetivos dos quatro editais da SCTIE tenha sido a produção, de preferência orgânica ou agroecológica, de plantas medicinais oriundas da agricultura familiar^[45], mas não era um elemento obrigatório nas propostas. Isso pode estar mostrando a necessidade de integrar e/ou dar maior participação a este tipo de atores, os quais podem enriquecer a dinâmica de produção e utilização de conhecimentos e inovações para fortalecer os diversos segmentos da cadeia produtiva, integrando princípios, práticas e saberes relacionados à sustentabilidade nos APLs.

Resultados reportados pelos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos

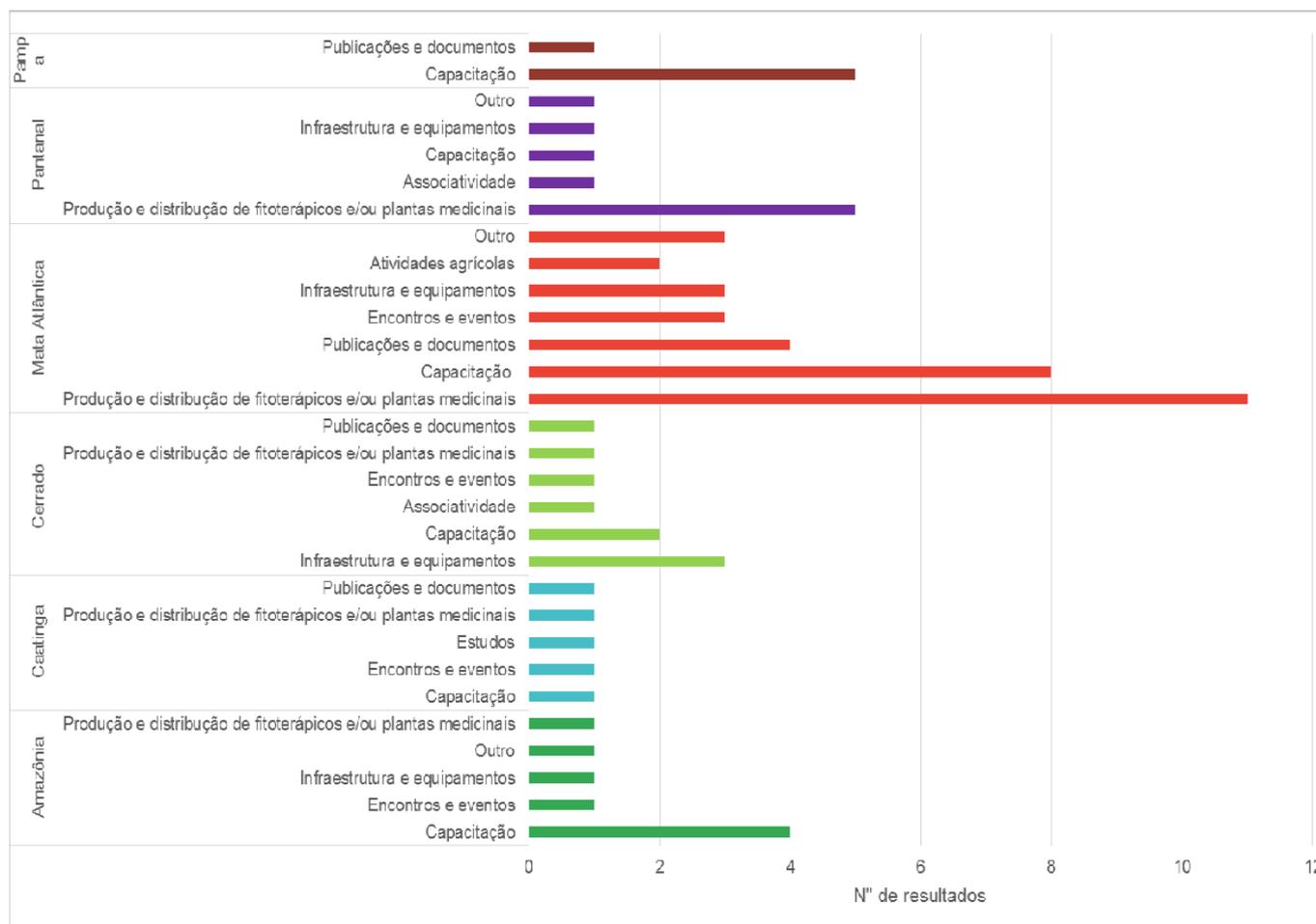
Os APLs reportaram diferentes tipos de resultados; para sua análise, foram criadas nove categorias, apresentadas no **GRÁFICO 2**. A Mata Atlântica tem sete categorias, seguida do Cerrado com seis, a Amazônia, a Caatinga e o Pantanal com cinco cada, e finalmente, o Pampa com duas categorias. Em todos os APLs dos seis biomas, resultados foram identificados na categoria “Capacitação”, sendo a mais frequente para a Amazônia e Pampa. Esta categoria é composta principalmente por cursos destinados a agricultores, profissionais de saúde, técnicos das Farmácias Vivas, usuários do SUS, estudantes

universitários, agentes comunitários, entre outros. Os temas abordados vão desde o preparo do solo para o cultivo de plantas medicinais, beneficiamento, transformação, qualidade e uso das plantas medicinais e fitoterápicos^[16,17,19,22,25-27].

A "Produção e distribuição de fitoterápicos e/ou plantas medicinais" foi identificada em todos os biomas, exceto no Pampa. Esta categoria é a mais frequente para a Mata Atlântica e Pantanal, consistindo na produção de mudas de plantas medicinais e fitoterápicos, para posterior distribuição aos agricultores das Unidades Básicas de Saúde (USB). Por exemplo, na Amazônia, o APL de Santarém em parceria com a Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA) entregou 15 quilos de droga vegetal, produzidas à base de cumaruzinho e erva cidreira às USB de Alter do Chão^[6].

O APL de Foz de Iguaçu, localizado no bioma Mata Atlântica, distribuiu droga vegetal para grupos de pacientes de controle do tabagismo, emagrecimento e odontologia, usando protocolos clínicos desenvolvidos por uma equipe de fitoterapia. No APL de Poconé no Pantanal, foram distribuídos 600 pacotes de droga vegetal a base de erva baleeira, cavalinha, chambá e erva cidreira para o programa Saúde da Família^[6].

GRÁFICO 2: Tipos de resultados (por categorias) reportados pelos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos.



Fonte: elaboração própria baseada em Czermainski^[16]; Nascimento Júnior^[17]; Passos, Martins^[19]; Pinheiro^[20]; Santos^[21]; Prefeitura Municipal de Petrópolis - Fiocruz^[22]; Semente^[23]; SEBRAE^[24]; e Sombra^[25].

Os “Encontros e eventos” estão presentes nos APLs da Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica. Esta categoria está composta por feiras, fóruns, seminários e encontros. O APL de Santarém na Amazônia realizou a primeira feira de produtos confeccionados pelos agricultores em Alter do Chão, promovendo a produção e comercialização de outros tipos de produtos derivados das plantas medicinais como sabonetes, banhos aromáticos, pomadas e cristais. No caso do bioma Mata Atlântica, uma de as atividades desenvolvidas nesta categoria foi o “I Seminário de Plantas Medicinais e Fitoterápico desenvolvido pelo APL de Itapeva”. Outro exemplo foi a realização do “Encontro de Agricultores Familiares em Diorama no APL localizado no Cerrado”^[6].

A categoria “Infraestrutura e equipamentos” foi identificada nos biomas Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica e Pantanal, e consiste na aquisição e/ou construção de equipamentos e na estruturação e/ou reestruturação de infraestrutura como viveiros e unidades de produção. Um exemplo destas atividades foi o estabelecimento de três hortos municipais com cultivo orgânico pelo APL de Petrópolis na Mata Atlântica^[22]. Também os agricultores familiares do APL de Botucatu no bioma Cerrado construíram quatro secadores de plantas medicinais com recursos do projeto^[26]. Já no APL de Diorama no Cerrado foi reestruturado um banco de sementes^[6].

As “Publicações e documentos” estão presentes nos APLs dos biomas Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica e Pampa. Esta categoria contém a produção e publicação de pesquisas, cartilhas, mementos e livros, entre outros. No APL de Petrópolis (Mata Atlântica) foram publicados três documentos nos cadernos do Itaboraí sobre o uso das plantas medicinais e alimentícias não convencionais: 1) *Plantas Alimentícias Não Convencionais PANC*, 2019; 2) *Introdução ao uso das plantas medicinais em plantas medicinais em Petrópolis*, volume 1, n 1, 2014; e 3) *Introdução ao uso das plantas medicinais em plantas medicinais em Petrópolis*, volume 2, n 1, 2014^[27]. No APLPMFito no Pampa foi publicado o livro *Plantas Medicinais do Jardim Botânico de Porto Alegre*, em 2018^[16].

A categoria “Associatividade” só foi identificada no Cerrado e no Pantanal. No primeiro caso, o APL de Botucatu propiciou a associação de 12 agricultores no desenvolvimento do projeto^[17,26]. No segundo caso, a Associação de Agricultores Familiares em Plantas Medicinais, Condimentares e Aromáticas (PLAMPANTANAL) foi constituída no contexto do APL de Poconé (Pantanal). Por sua vez, só foi possível constatar o desenvolvimento de “Estudos” no APL de Fortaleza na Caatinga, sendo dois: “Determinação dos marcadores químicos ativos e/ou analíticos, por Cromatografia em Camada Delgada de diversas espécies” e “Estudo de utilização de fitoterápicos no Posto de Saúde Escola Meireles”^[17]. As “Atividades Agrícolas” foram identificadas apenas nos APLs de Betim e Itapeva na Mata Atlântica, compostas por atividades de cultivo. Finalmente, a categoria “Outros” reúne resultados clínicos, contratação de profissionais, entre outros.

Desse modo, os resultados identificados para os APLs estudados mostraram que as ações desenvolvidas foram diversas e vão além da produção e distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos. Os espaços de treinamento, encontros e eventos, infraestrutura e equipamentos, publicações e documentos, associatividade e atividades agrícolas, fizeram parte das interações e processos de cooperação entre os diversos atores contidos nos APLs dos biomas estudados. A existência e o fortalecimento de espaços de treinamento e interação entre os participantes dos APLs e, também, com a comunidade local, assim como associatividade e atividades agrícolas falam por si só da importância dessas ações no âmbito dessas redes técnico-produtivas.

As ações reportadas pelos APLs parecem ser pontuais e sua permanência pode não estar garantida após o tempo de execução. Entretanto, é possível que essas ações tenham feito uso, disseminação e aproveitamento de conhecimentos científicos, tecnológicos e tradicionais, porém a indisponibilidade de informações não permitiu que esse aspecto fosse devidamente avaliado da forma como sua importância merece. Uma investigação baseada em dados primários pode completar essas análises.

Conclusão

O levantamento realizado nesta pesquisa mostra que uma parte importante dos APLs de plantas medicinais e fitoterápicos está concentrada nas regiões Sul e Sudeste do país, nos biomas Mata Atlântica e Cerrado. O financiamento, maioritariamente de natureza pública (mais de 81%), implica que as secretarias de saúde tenham um papel central na implantação e execução dos APLs. Portanto, são atores frequentes em todos os biomas.

Não foram identificadas fontes de financiamento privadas, aspecto que pode estar indicando que as empresas parecem não ter se interessado pela iniciativa e/ou os entes públicos não se motivam para buscar organizações privadas para contemplar os potenciais projetos; esse fato pode contribuir para que as atividades desenvolvidas nos APLs, principalmente pelos agricultores, quando encerradas, tenham dificuldades de se manter. Essa situação pode ser analisada melhor por uma investigação *in loco*.

Além da baixa participação de atores nas categorias “Empresas” e “Instituições financeiras” nos APLs, acrescenta-se que não foi possível identificar a atuação de comunidades e povos tradicionais na categoria “Redes de organizações locais”. Este cenário parece limitar a integração, difusão e utilização de ativos incomensuráveis, como o conhecimento tradicional, como também pode estar afetando a repartição justa e equitativa dos benefícios derivados da utilização dos recursos genéticos da diversidade biológica brasileira e os conhecimentos tradicionais associados a ela, questão importante, especialmente para as comunidades e povos originários.

Outro aspecto relevante é a baixa participação da agricultura familiar na produção de plantas medicinais nos APLs estudados. Essa questão não reflete os objetivos contidos nos editais da SCTIE sobre a priorização da agricultura familiar na produção de plantas medicinais e fitoterápicos, uma vez que, por não se constituir como um aspecto obrigatório nas propostas apresentadas pelas secretarias de saúde, este tipo de produção pode ficar ainda mais relegada em sua participação nos APLs deste setor.

Em relação às espécies de plantas medicinais produzidas pelos APLs e sua inserção nas listas e/ou relações nacionais de medicamentos como a RENAME e a RENISUS, percebe-se que há uma janela de oportunidade para os APLs integrarem novas espécies contidas nestas listas, especialmente aquelas da RENAME. Mas também se identifica a necessidade de integrar fitoterápicos à base de outras plantas medicinais nestas relações de medicamentos, aproveitando a sociodiversidade dos seis biomas do país, além das capacidades técnicas produtivas e de pesquisa do setor de fitoterápicos brasileiro.

Os resultados reportados pelos APLs e encontrados nesta pesquisa mostram que estes têm desenvolvido ações voltadas ao fortalecimento da assistência farmacêutica e o complexo produtivo em plantas medicinais e fitoterápicos baseados na sociobiodiversidade do país. Porém, essas ações parecem ter um escopo

reduzido, o que pode ter uma baixa contribuição para o fortalecimento do setor de fitoterápicos e plantas medicinais, demandando ações complementares que acompanham este tipo de instrumento.

O contexto apresentado pode estar afetando os diversos segmentos produtivos que compõem a cadeia produtiva dos fitoterápicos, principalmente do ponto de vista da integração dos princípios da sustentabilidade econômica, social e ambiental, discussão relevante tanto para a conservação dos diferentes biomas que fundamentam a sociobiodiversidade quanto para o fortalecimento do SUS e sua atenção básica à saúde em todas as regiões do país, especialmente para as populações com vulnerabilidades socioeconômicas.

O cenário aqui exposto exigirá um esforço público e privado não apenas no aspecto do financiamento, mas também na coordenação e gestão dos atores e das diversas iniciativas que podem ser desenvolvidas, como no caso dos APLs. No entanto, destaca-se que os APLs devem ser acompanhados de outros instrumentos de política e ações público-privadas, para dar conta dos desafios da organização das atividades produtivas e da dinâmica do conhecimento e inovação num setor tão complexo quanto o de fitoterápicos no Brasil.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pelo financiamento ao projeto “Prospecção e Priorização Técnico-Produtivas para a Integração da Cadeia de Fitoterápicos Amazônicos (PROFitos BioAM)”, e à Capes pelo financiamento da bolsa de estudo da primeira autora.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC N° 26**, de 13 de maio de 2014. Diário Oficial da União. Brasília, 2014; 34 p. [Acesso em: 06 mar. 2021]. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf].
2. Lastres H. **Políticas para promoção de arranjos produtivos e inovativos locais de micro e pequenas empresas: vantagens e restrições do conceito e equívocos usuais**. Rede de Pesquisa em Sistemas Produtivos e Inovativos Locais. 2004. 8 p. [Acesso em: 05 mar. 2021] [http://www.redesist.ie.ufrj.br/nts/ar1/LasCas_seminario_politica_Sebrae.pdf].
3. Garcia R. **Economia da ciência, tecnologia e inovação: fundamentos teóricos e a economia global**. Belo Horizonte: Cedeplar UFMG; 2021. ISBN 978-65-88208-12-0. [<https://cedepplar.ufmg.br/wp-content/uploads/2021/03/Economia-da-ciencia-tecnologia-e-inovacao-fundamentos-teoricos-e-a-economia-global.pdf>].
4. Suzigan W. **Identificação, mapeamento e caracterização estrutural de arranjos produtivos locais no Brasil**. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Diretoria de Estudos Setoriais (DISET). 2006. 59 p. [Acesso em: 06 mar. 2021]. [https://www3.eco.unicamp.br/neit/images/destaque/Suzigan_2006_Mapeamento_Identificacao_e_Caracterizacao_Estrutural_de_APL_no_Brasil.pdf].
5. Ferreira LLC, Mattos JLC, Oliveira DR, Behrens MD. Incentivo governamental para Arranjos Produtivos Locais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no âmbito do SUS. **Rev Fitos**. 2017; (Supl) 54-61. e-ISSN: 2446-4775. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20170015>]

6. Brasil. Ministério do Meio Ambiente (MMA). **Arranjos produtivos locais: APLs de produtos da sociobiodiversidade**. 2017. 144 p. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [<https://ava.icmbio.gov.br/mod/data/view.php?d=17&rid=2708>].
7. Leite PM, Camargos LM, Castilho RO. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **Eur J Integr Med**. Opinion paper. 2021; (41) 1-9. [<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101270>].
8. Brasil. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020**. 2019. 219 p. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fiterápicos no SUS. **Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS**. 2021. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [<https://antigo.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-pnpnmpf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>].
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Portaria Nº 13**, de 19 de junho de 2012. Diário Oficial da União. Brasília, 2012. [Acesso em: 06 mar. 2021]. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0013_19_06_2012.html].
11. 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: 2006; 92p. ISBN 85-334-1208-8.
12. Brasil. Ministério da Saúde. **Governo investe R\$ 7,9 milhões em ampliação de Farmácias Vivas**. 2021. [Acesso em: 14 out. 2021]. [<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/02/governo-investe-r-7-9-milhoes-em-ampliacao-de-farmacias-vivas>].
13. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria Nº 2.461**, de 22 de outubro de 2013. Diário Oficial da União. Brasília, 2013. [Acesso em: 06 mar. 2021]. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2461_22_10_2013.html].
14. Alves CB. **Práticas integrativas e complementares na promoção da saúde: perspectivas de trabalhadores de centro de referência (Uberlândia/MG)**. Uberlândia. 2019. 74 f. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador] - Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Geografia (PPGAT), Uberlândia, MG. 2019. [<http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.635>].
15. Brasil. Ministério da Saúde. Política e **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. s.d. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf].
16. Czermainski SBC. Projeto APLPMFito/RS. **Implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e Política Intersetorial de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos do RS**. s.d. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/29/apl-rs-10-anos-pnmpf.pdf>].
17. Nascimento Junior J. **Arranjos produtivos locais APL 2012 e 2013**. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. s.d.
18. Núcleo Estadual de Arranjos Produtivos Locais (NEAPL). **Plano de Desenvolvimento Preliminar - APL de Fitoterápicos e Fitocosméticos - Cidade Polo: Manaus**. 2009. 81 p. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [http://www.seducti.am.gov.br/wp-content/uploads/2019/07/pdp_apl_fitoterap_fitocosm_v_4_0.pdf].
19. Passos AO, Martins FQ. Desenvolvimento de Arranjo Produtivo Local de Plantas Medicinais e Fitoterápicos em Volta Redonda/RJ. **Rev Vittalle**. 2018; 1(30): 159-167. ISSN 2177-7853.

20. Pinheiro AC. **Diretrizes para a criação de um Arranjo Produtivo Local de plantas medicinais e fitoterápicos, em Marapanim - PA.** Belém, 2018. 127 f. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Gestão de Recursos Naturais e Desenvolvimento Local na Amazônia] - Núcleo de Meio Ambiente, Universidade Federal do Pará, Belém, PA. 2018. [<http://repositorio.ufpa.br/jspui/handle/2011/10269>].
21. Santos MR. **Arranjos produtivos locais e biodiversidade na Amazônia: perspectivas do APL de Fitoterápicos e Fitocosméticos e resultados das iniciativas de apoio nos municípios de Manaquiri e Barreirinha - AM.** São Paulo, 2011. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Geografia Humana] - Departamento de Geografia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 2011. [<https://doi.org/10.11606/D.8.2011.tde-08052012-121134>].
22. Prefeitura Municipal de Petrópolis, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). **APL Petrópolis – RJ. Relatório de prestação de contas.** s.d. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [https://legacy.agroecologiaemrede.org.br/acervo/arquivos/frm_experiencia-q2-shd-i82iw-2b68d52b-ae3e-4b30-af74-7ab22084e7e8.pdf].
23. Semente Consultoria e Conhecimento (Semente). **Produtores rurais recebem mudas de plantas medicinais do APL Fitoterápicos.** 2015. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [<https://sementeconsultoria.com.br/2015/05/26/produtores-rurais-recebem-mudas-de-plantas-medicinais-do-apl-fitoterapicos/>].
24. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (SEBRAE). **Produção de fitoterápicos cresce em Alagoas.** 2013. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [<http://www.al.agenciasebrae.com.br/sites/asn/uf/AL/producao-de-fitoterapicos-cresce-em-alagoas,18103f316eb06410VgnVCM1000003b74010aRCRD>].
25. Sombra AC. **APL - Volta Redonda, uma abordagem regional dos aspectos etnobotânicos, agroecológicos e serviços relacionados à fitoterapia.** Rio de Janeiro, 2016. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) [Programa de Pós-graduação em Gestão da Inovação de Medicamentos da Biodiversidade] - Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Rio de Janeiro, RJ. 2016. [<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/17712>].
26. Campos M, Neto JC, Caldas Junior A, Ming LC. **Estudo de caso do Arranjo Produtivo Local de plantas medicinais e fitoterápicos: organização de cadeia produtiva em Botucatu – São Paulo.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA); 2017. ISBN 978-85-7811-310-0.
27. Fórum Itaboraí. **Fórum Itaboraí: Política, ciência e cultura na saúde.** s.d. [Acesso em: 08 mar. 2021]. [<https://forumitaborai.fiocruz.br/>].

Histórico do artigo | Submissão: 19/11/2021 | Aceite: 18/04/2022 | Publicação: 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Cubides NZ, Bonacelli MBM. Arranjos Produtivos Locais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos nos biomas brasileiros: um diagnóstico preliminar. *Rev Fitos*. Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 403-417. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1373>>. 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.



Aspectos anatômicos e da composição do óleo essencial da folha de *Triphasia trifolia* (Burm. F.) P. Wilson (Rutaceae)

Anatomical aspects and composition of the essential oil from leaf of *Triphasia trifolia* (Burm. F.) P. Wilson (Rutaceae)

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1395>

Soares, Felipe Marciano¹; Marques, Carlos Alexandre²; Torquillo, Helena de Souza².

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Biologia. Centro de Ciências da Saúde. Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Cidade Universitária, CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, *campus* Nilópolis. Rua Coronel Délio Menezes Porto, 1045, Centro, CEP 26530-060, Nilópolis, RJ, Brasil.

*Correspondência: carlos.alexandre@ifrj.edu.br.

Resumo

Triphasia trifolia (Rutaceae) é uma espécie utilizada na medicina popular. O óleo essencial encontrado nas folhas e frutos possui diversas atividades biológicas. Os objetivos desse estudo foram descrever morfoanatomicamente a folha de *T. trifolia*, identificando caracteres que pudessem auxiliar na sua morfo-diagnose e avaliar a composição química do óleo essencial extraído por fase sólida, acoplada a CG/MS, das suas folhas. Trata-se de uma espécie subarborescente, com ramos espinhosos e folhas trifolioladas. A lâmina foliar possui epiderme unisseriada, hipostomática com estômatos anomocíticos. Há grande quantidade de cristais prismáticos bem evidentes nas células de diversas estruturas da folha. O mesófilo é dorsiventral, onde se observam cavidades secretoras de óleo essencial. O sistema vascular na nervura mediana possui a mesma conformação do pecíolo. A análise do óleo essencial da folha revelou a presença de diversos metabólitos, sendo sabineno e β -pineno os majoritários.

Palavras-chave: *Triphasia trifolia*. Rutaceae. Anatomia foliar. Óleo essencial.

Abstract

Triphasia trifolia (Rutaceae) is a species used in folk medicine. The essential oil found in leaves and fruits has several biological activities. The objectives of this study were to morphoanatomically describe the leaf of *T. trifolia*, identifying characters that could help in its morphodiagnosis and addition to evaluating the chemical composition of the essential oil extracted by solid phase, coupled to GC/MS, from its leaves. It is a sub-shrubby species, with thorny branches and trifoliate leaves. The leaf blade has a uniseriate, hypostomatic epidermis with anomocytic stomata. There are a lot of prismatic crystals that are very evident

in cells from different structures of the leaf. The mesophyll is dorsiventral, where essential oil secretory cavities are also observed. The vascular system in the midrib has the same shape as the petiole. The analysis of the essential oil of the leaf revealed the presence of several metabolites, being sabinene and β -pinene the major ones.

Keywords: *Triphasia trifolia*. Rutaceae. Leaf anatomy. Essential oil.

Introdução

A família Rutaceae é constituída por cerca de 158 gêneros e 1849 espécies conhecidas, incluídos os taxa infraespecíficos^[1]. Somente no Brasil, ocorrem 194 espécies, sendo 106 endêmicas^[2]. Em sua grande maioria, os integrantes desta enorme família possuem uma elevada importância econômica tanto por seus óleos essenciais quanto seus usos no aspecto alimentício, como, por exemplo, o gênero *Citrus*, onde se encontram diversos representantes amplamente conhecidos como a laranja, tangerina, limão, cidras, toranjas e as limas^[3].

A família é caracterizada ainda pela diversidade de metabólitos secundários, incluindo os terpenóides, furocumarinas e alguns alcalóides, que apresentam toxicidade contra insetos e atividade anti-alimentar^[4]. Alcalóides furoquinolínicos, derivados do ácido antranílico, são os tipos de alcalóides mais encontrados e com maior variedade estrutural na família Rutaceae^[5].

Do ponto de vista morfológico, a família Rutaceae, em geral, é caracterizada por indivíduos que se apresentam na forma de arbusto ou árvores, frequentemente possuem espinhos, com suas folhas em disposição alterna ou quando menos frequentemente oposta, compostas e raramente simples. Possuem inflorescência de maioria cimosas, apresentando uma única flor, frequentemente perfumadas de forma actinomorfa e diclamídea. Suas flores são em sua maioria pentâmeras ou tetrâmeras, diclamídeas, cíclicas e hermafroditas. O androceu é constituído por cerca de 8 a 10 estames, podendo possuir até um número maior (gênero *Citrus*), livres e soldados entre si, onde formam grupos (*Citrus*). O ovário das flores desta família se localiza de forma súpera, assente em um disco glandular proeminente, possuindo cerca de 5 carpelos e 5 lóculos^[3-6].

Seus frutos são geralmente bacáceos, porém há espécies que possuem os tipos: drupa, cápsula ou folículo. Podem também apresentar formas capsulares ou um tipo específico denominado hesperídio, que é um tipo de fruto indeiscente com um grande desenvolvimento de células papiliformes que formam o endocarpo, tornando-se suculentas e acabam por invadir a loja englobando suas sementes^[3].

Muitos membros de sua família são também utilizados na medicina popular, sendo consumidos tanto de forma *in natura* quanto na forma de chás, banhos, infusões e até na culinária, como, por exemplo, o gênero *Ruta* (arruda), *Zanthoxylum* (mamica) e *Pilocarpus* (jaborandi). Sua distribuição se estende por todo o globo, porém as espécies pertencentes a essa família são mais comuns e mais adaptadas em regiões de climas tropicais e subtropicais. No Brasil, a família está representada por aproximadamente 32 gêneros e acerca de 194 espécies^[2-7].

O gênero *Triphasia* pertencente à subtribo Triphasiinae e, por sua vez, subordinada à tribo Citreae, está representado apenas por três espécies reconhecidas até então, sendo essas: *Triphasia brassii* (C.T.White)

Swingle, originária da Papua Nova Guiné, *Triphasia trifolia* (Burm.f) P. Wilson, objeto deste trabalho e *Triphasia grandifolia* Merr, tendo sua origem nas Filipinas. O termo *Triphasia* tem sua origem no idioma grego, onde “tripha” se traduz como triplo, fazendo uma referência à disposição das folhas da espécie^[8].

Triphasia trifolia (Burm.f) P. Wilson (Rutaceae) (**FIGURA 1**) é nativa da região que compreende a Papuasias (região botânica que compreende as Ilhas Aru, Papua Nova-Guiné e Salomão), Bangladesh e Ilhas Marianas^[8]. Frequentemente é utilizada como planta ornamental, uma vez que possui porte arbustivo, e até como cerca viva, já que possui espinhos ao longo de seus ramos. Por se adaptar muito bem em ambientes tropicais foi introduzida em diversos países, tais como: El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Panamá, República Dominicana, Brasil, entre outros^[8].

FIGURA 1: Ramos de *T. trifolia* com frutos verdes e maduros (vermelhos) e espinhos (setas).



Fonte: Stang D. Missouri Botanical Gardens.

T. trifolia é um arbusto ramificado extremamente aromático, com suas folhas em tom de verde-escuro, de formato obovado e levemente lanceolado, de pecíolo curto, onde suas flores brancas exalam um odor muito característico dos cítricos, e seus frutos, que quando bem maduros, revela um tom vermelho brilhante^[5]. *T. trifolia* também é utilizada como planta medicinal, sendo utilizada contra gripe, afecções respiratórias ou problemas pulmonares^[9], dores intestinais^[10], doenças parasitárias^[3], até atividade anticolinérgica^[11], sendo o grupo químico das cumarinas presentes em muitas espécies da família, a principal fonte destas atividades biológicas.

O uso de plantas medicinais, na grande maioria das vezes, se caracteriza como a única ou principal fonte de uso terapêutico para algumas comunidades ao redor do mundo^[12].

A etnobotânica configura-se como a ciência que estuda e analisa as diversas manifestações e ensinamentos populares existentes em relação ao uso e consumo de plantas. É por meio dessas relações que se pode traçar o perfil de uma determinada comunidade e seus hábitos relacionados ao uso de plantas^[13]. Cerca de 80 a 90% da população mundial consumiu algum tipo de planta medicinal nas últimas décadas, o que levou ao aumento dos estudos acerca das plantas que possuem um vasto repertório de substâncias químicas que possuem alguma atividade medicinal^[14]. Fomentar pesquisas nesta área possibilita a ampliação de trabalhos relacionados ao uso sustentável da biodiversidade local, permeado

pela valorização e pelo aproveitamento de todo o conhecimento empírico de povos ancestrais que permanecem vivos até os dias de hoje.

Trabalhos que abordam os aspectos morfológicos e anatômicos, junto com a análise dos constituintes químicos fornecem uma visão muito mais completa, do ponto de vista farmacognóstico, mas podem também auxiliar no esclarecimento de aspectos relacionados à sua adaptação no meio onde vegetam, dependendo da abordagem adotada. Infelizmente, trabalhos dessa natureza são muito escassos entre espécies da família Rutaceae. No Brasil, destacam-se a análise de cítricos, como no estudo anatômico e análise da composição química do óleo essencial de *Citrus limettioides*^[15], no estudo da anatomia foliar, caulinar e análise dos constituintes químicos dos óleos essenciais das folhas e cascas dos frutos de *Citrus medica* L.^[16]. Estudos envolvendo os órgãos reprodutivos são ainda mais escassos. Nesse sentido, pode-se mencionar a análise morfo-anatômica e da composição química dos óleos essenciais das folhas, flores e frutos de *Hortia oreadica*^[17] e o estudo morfológico e anatômico do fruto e da semente em desenvolvimento de *Pilocarpus pennatifolius* Lem. (Rutaceae)^[18].

Nesse contexto, os objetivos desse trabalho foram descrever morfoanatomicamente a folha de *T. trifolia*, identificando caracteres que possam auxiliar na sua morfo-diagnose, e avaliar a composição química do óleo essencial extraído por fase sólida, acoplada a CG/MS, das suas folhas.

Material e Métodos

O material botânico foi coletado no horto do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), localizado no *campus* Nilópolis (**FIGURA 2**), onde ocorrem dois indivíduos que vegetam contíguos no mesmo canteiro, sob as mesmas condições de iluminação solar, temperatura, irrigação e solo. Foi feita uma exsiccata da planta estudada que, posteriormente, foi registrada no herbário da UFRJ, sob o número de depósito RFA 45.422.

FIGURA 2: Imagem aérea do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ, *campus* Nilópolis), onde está localizado o horto em que foram coletadas as amostras estudadas. Coordenadas: -22.80112867654346, -43.41957646136797.



Fonte: Google Maps.

Cortes histológicos (nervura mediana, bordo e pecíolo)

Para o estudo morfoanatômico, folhas completamente expandidas do quinto ou sexto nó foram coletadas. Posteriormente, fragmentos foliares foram diafanizados com hipoclorito de sódio 5% em estufa aquecida a 60°C durante 10 min, seguida por três lavagens em água destilada, durante 5 min cada, sob aquecimento em estufa a 60°C^[19]. Foram obtidos fragmentos da nervura mediana, bordo foliar com região intercostal e pecíolos inteiros.

Inclusão em parafina e microtomia

Os fragmentos botânicos foram submetidos ao processo de parafinização e desparafinização, obedecendo a série etanólica preconizada por Johansen^[20] que consiste na desidratação gradual do material botânico onde, de hora em hora, aumentava-se a gradação alcoólica do meio, começando com álcool 70%, depois 80%, 90%, 100% (duas vezes), seguindo com a solução álcool 100% : xilol (3:1), álcool 100% : xilol (1:1), álcool 100% : xilol (1:3) e, finalmente, xilol puro. Após essa etapa, o processo seguiu com a adição de rasps de parafina e a subsequente retirada de pequenas alíquotas da solução de xilol, até que o material ficasse embebido apenas por parafina líquida derretida. Essa etapa transcorreu ao longo de 24 horas em estufa (Brasdonto modelo 5)^[20]. Em seguida, o material foi emblocado em formas de alumínio que foram submetidas a choque térmico em banho de gelo, sendo os blocos mantidos refrigerados até o seu uso.

Cortes seriados foram obtidos em um micrótomo rotativo Yadi modelo YD-315 com navalhas de aço descartáveis da marca Leica®. Os cortes, após sua obtenção, foram acondicionados sobre lâmina de vidro contendo adesivo de Haupt.

Desparafinização, coloração, montagem e microscopia

Para a etapa de coloração dos cortes, toda a parafina precisa ser previamente removida. Para tanto, o procedimento se iniciou com imersão das lâminas em xilol puro durante cerca de 10 minutos. Em seguida, a série hidratante seguiu com a solução de xilol + álcool 100% (1:1), xilol + álcool etílico 100% (1:2), álcool etílico 100%, 90%, 80% e 70%, seguido de um banho de água destilada, todos por 5 minutos^[20]. Uma vez realizado o processo de desparafinização do material botânico, os cortes foram submetidos a coloração por azul de Astra e safranina aquosa (safrablau), na proporção 9:1^[21]. Lâminas permanentes foram montadas usando-se Bálsamo do Canadá sintético como meio de montagem^[19]. Lâminas semipermanentes, utilizando glicerina 50% em água, como meio de montagem, também foram confeccionadas, quando necessário^[19,20].

A avaliação preliminar da presença de metabólitos na lâmina foliar e no pecíolo de *T. trifolia* foi realizada por meio da utilização dos reagentes Sudam III (para presença de lipídios e óleos voláteis), lugol (para amido), fluoroglucina (lignina) e pela solução de cloreto férrico a 5% em água (compostos fenólicos)^[19]. Para a realização dos testes, foram realizados cortes à mão livre que, em seguida, foram montados entre lâmina e lamínula usando-se os reagentes como meio de montagem. Para realização de eventuais medições foi utilizada régua micrométrica PZO (100 µm), inserida em uma das lentes oculares. Para descrição do material e registro das fotomicrografias foram utilizados o microscópio fotônico binocular Ernst Leitz modelo dfv HM-LUX, Wetzlar, Alemanha e microscópio fotônico trinocular Alltion, modelo ABM 103, (Wuzhou, China), com câmera fotográfica digital acoplada, onde foram obtidos registros fotográficos em diferentes aumentos (40, 64, 100, 160, 400 ou 640X). Para observações referentes à morfologia externa foi

utilizado o microscópio estereoscópico binocular Astral Científica, modelo Edutec 505 (Curitiba, Brasil), nos aumentos de 20X e 40X.

Microextração em fase sólida acoplada a cromatografia gasosa e massas (SPME/CGMS)

Para o estudo dos compostos voláteis do óleo essencial das folhas de *T. trifolia* uma microextração de fase sólida acoplada à cromatografia gasosa (SPME-CG) foi utilizada. Essa técnica permite que, associado à cromatografia gasosa (CG), possa detectar, avaliar e identificar substâncias presentes em seu analito. Para a realização desta extração, a amostra (fragmentos foliares) foi submetida a uma análise pelo aparelho Shimadzu QP-2010, acoplado a cromatografia gasosa com massas (GC-MS), utilizando uma fibra absorvente para captar os compostos voláteis da folha^[22].

Resultados e Discussão

Aspectos morfoanatômicos

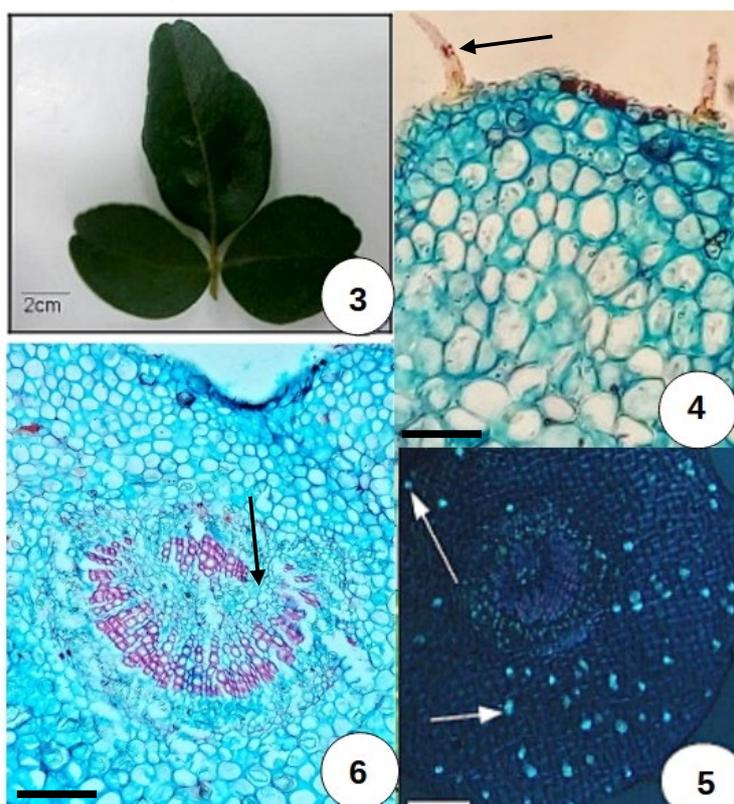
Trata-se de uma espécie subarbustiva^[23], com ramos longos, finos e espinhosos. Os espinhos ocorrem junto às folhas, mais frequentemente na posição estipular (**FIGURA 1**). As folhas são compostas, trifolioladas, sem estípulas, de filotaxia alterna. O folíolo central é obovado a levemente lanceolado, com margem lisa e ápice emarginado. Os dois folíolos laterais são menores, possuindo as mesmas características.

O pecíolo é curto (**FIGURA 3**). No pecíolo, a epiderme é unisseriada, de paredes celulósicas, por vezes espessadas e com a presença de tricomas tectores simples e curtos (**FIGURA 4**). Em meio ao parênquima clorofiliano, podem ocorrer cristais, aleatoriamente distribuídos pelas células parenquimáticas do pecíolo. Esses cristais possuem dimensões, geralmente, menores no pecíolo, em relação à lâmina foliar (**FIGURA 5**). É amplamente conhecido que essas inclusões citoplasmáticas ficam armazenadas no vacúolo e são constituídas por oxalato de cálcio. Podem ainda ocorrer cavidades secretoras de óleo. Essas cavidades são muito raras no pecíolo, em meio ao parênquima e frequentes na lâmina foliar. O sistema vascular apresenta uma forma de anel descontínuo, interrompido por células parenquimáticas (**FIGURA 6**). O floema é discreto e as fibras perivasculares pouco perceptíveis.

Tanto no pecíolo quanto na lâmina foliar a cutícula é discreta. Possui aproximadamente 2 µm de espessura, reagindo positivamente ao Sudam III na lâmina foliar. Os tricomas tectores presentes em *T. trifolia* (**FIGURA 4**) são muito pouco frequentes nas duas faces da epiderme. Na região do pecíolo, os tricomas, apesar de escassos, ocorrem na face adaxial.

A lâmina foliar possui epiderme unisseriada. Os tricomas tectores unicelulares, apesar de serem bem escassos, podem ser observados na face abaxial. Na região da nervura mediana podem ocorrer com mais frequência, também na face abaxial.

FIGURA 3: Trifólio em detalhe. Barra= 2 cm. **FIGURA 4:** Tricomas tectores na região do pecíolo, em detalhe (seta). Barra = 10 μ m. **FIGURA 5:** Região do pecíolo onde se observam cristais prismáticos em microscópio fotônico sob luz polarizada (seta). Barra = 100 μ m. **FIGURA 6:** Seção transversal do pecíolo, onde se vê um feixe vascular em forma de anel descontínuo (seta). Barra = 25 μ m.

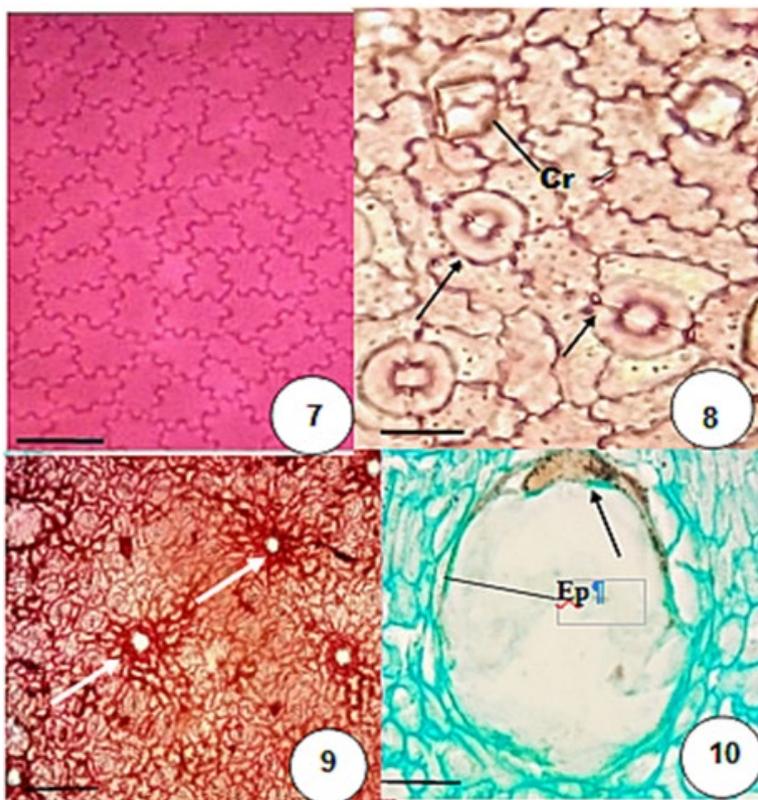


Nas faces adaxial e abaxial, as paredes anticlinalis possuem traçado sinuoso (**FIGURA 7 e 8**). A folha é hipoestomática. Secções paradérmicas e transversais permitiram concluir que os estômatos são anomocíticos, corroborando com o trabalho de Abdullah e colaboradores^[24]. Os estômatos são muito pequenos, com aproximadamente 13 μ m de largura por 14 μ m de comprimento (**FIGURA 8**).

Por vezes, os pólos das células-guarda podem se espessar, inclusive nas cristas estomáticas (**FIGURA 8**).

A epiderme também é acompanhada pela hipoderme e pelo parênquima paliçádico, que se encontra voltada para a face adaxial (**FIGURA 11**). Cristais prismáticos são encontrados aleatoriamente, tanto nas células epidérmicas (**FIGURA 8 acima**) quanto na hipoderme e nas demais células do parênquima fundamental (**FIGURA 11 e 13**). Esses cristais prismáticos podem ocorrer tanto nas células epidérmicas quanto no nível da hipoderme, sendo possível sua visualização por transparência (**FIGURAS 8 e 11**). Esses cristais estão aleatoriamente distribuídos nos vacúolos das células parenquimáticas do pecíolo e da lâmina foliar e possuem tamanhos variados. A hipoderme é unisseriada, mais evidente na face adaxial quando comparada à face abaxial. O mesófilo se configura como dorsiventral (**FIGURA 11**), o que também foi observado outro trabalho em que se estudava a anatomia de *T. triphasia* cultivada por meio de cultura de tecidos, onde também se observaram algumas cavidades secretoras^[24]. Tais características como tipo de estômato anomocítico, bem como a presença de cavidades secretoras são características comuns às folhas de espécies pertencentes a outros gêneros, como *Citrus limettoides*^[15], *Hortia oreadica*^[17] *Pilocarpus micropyllus*^[25]. Em *C. medica* foram encontrados estômatos paracíticos^[16].

FIGURA 7: Epiderme adaxial em corte paradérmico. Barra = 50 μm . **FIGURA 8.** Epiderme abaxial, onde se observam os estômatos (setas) e cristais (Cr) em vista frontal. Barra = 25 μm . **FIGURA 9.** Epiderme abaxial em corte paradérmico, evidenciando a porção apical das cavidades secretoras em vista frontal (setas). Barra = 25 μm . **FIGURA 10.** Detalhe da cavidade secretora, em secção transversal, evidenciando o conteúdo oleífero (seta) produzido pelo epitélio (Ep). Barra = 10 μm .



As cavidades secretoras são estruturas anatômicas características das espécies da família Rutaceae^[9-26]. Em *T. trifolia* são amplas, com epitélio bem delimitado. Em geral, as células epiteliais são tabulares e estreitas (**FIGURA 10**), porém, por vezes podem mostrar-se mais proeminentes. Essas células secretam o conteúdo oleífero (**FIGURAS 10 e 14**) cuja análise será apresentada mais adiante. Podem ocorrer tanto na região intercostal quanto no bordo foliar, além da região da nervura mediana. Pirani e colaboradores^[23] descreveram pontuações translúcidas ao longo da folha, característica da presença de glândulas oleíferas predominante em espécies desta família. O teto das cavidades secretoras, bem como cristais prismáticos, pode ser visto em vista frontal (**FIGURA 9**), já que ocorrem em meio às células do parênquima paliçádico ou lacunoso (**FIGURA 11**), podendo inclusive, ocupar a região da hipoderme.

O parênquima paliçádico de *T. trifolia* possui cerca de 1-2 camadas e o lacunoso, aproximadamente 5-6. Os cristais prismáticos, nessa região, concentram-se principalmente nas células do parênquima lacunoso. Este arranjo dorsiventral dos tecidos no mesófilo é típico da grande maioria das famílias de Eudicotiledôneas^[26]. Segundo Esau^[26], em folhas de *Cirtus*, como *C. limon*, o parênquima paliçádico compacto contrasta com o lacunoso que é frouxo, além das cavidades lisígenas que são comuns no mesófilo. Na região da nervura mediana, o sistema vascular possui a mesma conformação do pecíolo (**FIGURA 6**).

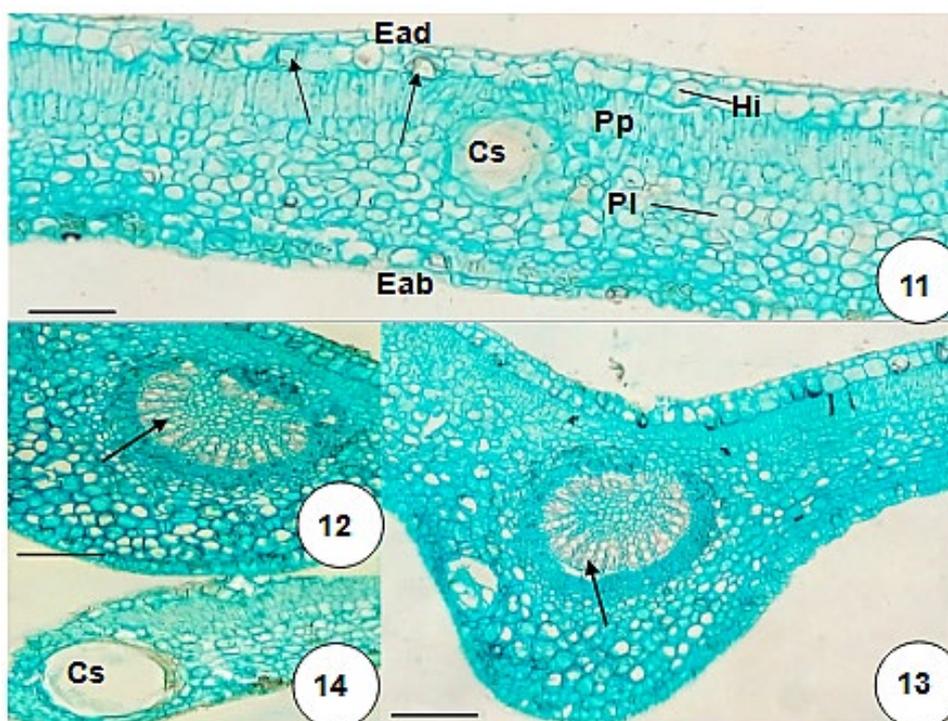
O sistema vascular apresenta frequentemente forma de um anel descontínuo (**FIGURAS 12-13**), o que também é observado na região do pecíolo. Na lâmina foliar, xilema, floema e fibras perivasculares são mais proeminentes na região da nervura mediana. São esses elementos de vaso que, junto com as fibras,

reagem positivamente ao teste com floroglucina. Cristais e cavidades secretoras também podem ocorrer nessa região. A nervação é tipicamente reticulada.

O bordo é preenchido majoritariamente por células parenquimáticas com alguns feixes vasculares que podem alcançar a margem. Podem ser observadas cavidades secretoras e a hipoderme que também acompanha a epiderme nessa porção da lâmina foliar (**FIGURA 14**). Cristais também podem, eventualmente, ser encontrados. Tal característica é comum em espécies pertencentes de *Citrus*^[15,16,26].

Na nervura mediana de *Citrus medica* foram encontrados, na lâmina foliar, dois feixes vasculares colaterais côncavos, um central maior e outro de menor calibre, formando um arco aberto, com faixa esclerenquimática externa ao floema, interrompida por células parenquimáticas, bem semelhantes ao que foi descrito em *T. trifolia*.

FIGURA 11: Secção transversal do mesofilo, região intercostal. Cristais prismáticos = setas. Barra = 100 µm. **FIGURA 12.** Nervura mediana em detalhe (seta). Barra = 50 µm. **FIGURA 13.** Secção transversal da região da nervura mediana, evidenciando o padrão de anel descontínuo presente em *T. trifolia* (seta). Barra = 50 µm. **FIGURA 14.** Secção transversal, na região do bordo foliar, evidenciando uma cavidade secretora. Barra = 50 µm. Ead – Epiderme adaxial, Eab – Epiderme abaxial, Hi - hipoderme, Pp – parênquima paliçádico, PI – parênquima lacunoso, Cs – cavidade secretora.



No entanto, no pecíolo, o sistema vascular de *C. medica* possui forma de arco com as extremidades invaginadas. Já em *C. limettioides*, a nervura mediana possui feixe com as peco circular e calotas esclerenquimáticas em ambas as faces^[15,16]. Tal qual na espécie em estudo, podem ocorrer cristais prismáticos em toda a região da nervura principal.

Aspectos relativos à composição do óleo essencial

Na avaliação prévia dos caracteres organolépticos, era evidente o odor de limão obtido ao fracionar as folhas e os frutos. Esse conteúdo oleífero, contido nas cavidades secretoras, foi analisado.

A análise do óleo essencial, após separação dos componentes do óleo volátil por meio de cromatografia gasosa, acoplada à espectrometria de massa (CG-MS), foi realizada por meio de microextração em fase sólida. Dessa maneira foi possível identificar a presença de hexanal, *n*-dodecanal, *n*-decanal, α -felandreno, sabineno, β -pineno, β -felandreno, ρ -cimeno, limoneno, γ -terpineno, mirceno e α -bergamoteno (FIGURA 15), sendo sabineno e β -pineno os metabólitos majoritários (FIGURA 16). Em um trabalho realizado por Santos *et al.*[11], o extrato aquoso das folhas de *T. trifolia* foi submetido a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS) e revelou, como constituintes majoritários, os metabólitos da classe dos monoterpenos, sendo os mais abundantes o sabineno e o mirceno. Tais diferenças, observadas na composição do óleo essencial, refletem uma resposta dos indivíduos desta espécie às diferentes condições ambientais e regionais em que estão inseridos, o que foi relatado tanto no trabalho de Gurib-Fakim *et al.*[9] quanto no de Pino *et al.*[27]. Muitos destes constituintes, encontrados no indivíduo estudado, como β -pineno, mirceno e o limoneno são mencionados na literatura por serem componentes de plantas medicinais produtoras de óleo essencial. Em *Citrus medica*, por exemplo[16], o limoneno é um dos componentes majoritários nas folhas e o principal componente na “casca” dos frutos, sendo essa espécie popularmente utilizada como anti-inflamatória, anti-histamínica, diurética e calmante.

De modo geral, as cumarinas e terpenos são caracterizados como sendo os marcadores químicos da família Rutaceae, uma vez que são encontrados amplamente nos gêneros que compõem a família[28-29]. Esta família é conhecida por suas características odoríferas, justificado por estruturas anatômicas denominadas cavidades secretoras, onde há o depósito dos óleos essenciais metabolizados pela planta[5].

FIGURA 15: Ampliação do cromatograma obtido após separação e análise dos componentes do óleo essencial por CG-MS. Os picos estão acompanhados dos respectivos tempos de retenção.

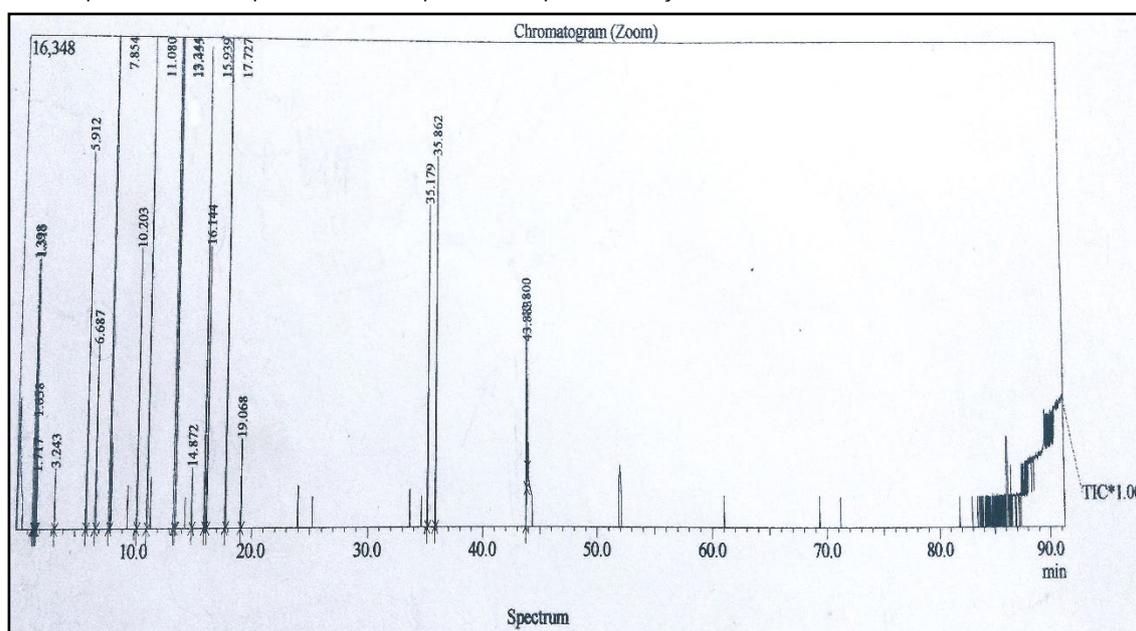
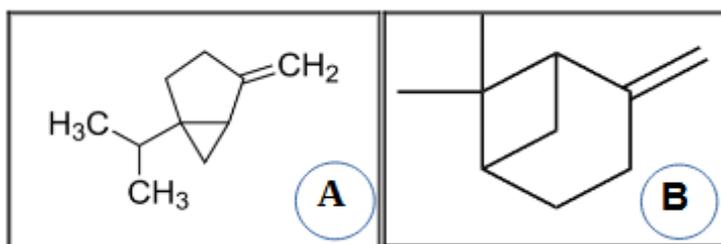


FIGURA 16: Alguns dos constituintes químicos majoritários do óleo essencial das folhas de *T. trifolia*. A: Sabineno; B: β -pineno.



Conclusão

Considerando os resultados obtidos no presente trabalho, pode-se concluir que a caracterização morfológica e anatômica de suas folhas revelou a presença de caracteres típicos da família Rutaceae, como a presença das cavidades secretoras no pecíolo e, principalmente, na lâmina foliar. O conjunto dos caracteres descritos pode contribuir para a determinação da sua identidade botânica. A composição química de suas folhas e frutos vêm sendo explorada de maneira tímida pela comunidade científica. O odor de limão é justificado pela presença de limoneno. Contudo, recomenda-se uma investigação fitoquímica mais acurada, em relação à presença de cumarinas. Com os resultados obtidos durante esse trabalho, conclui-se também que os constituintes químicos analisados variam de acordo com diversos fatores, onde a planta está inserida, tais como: temperatura, oferta luminosa, hídrica, localização geográfica e o clima.

Agradecimentos

Ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – IFRJ, *campus* Nilópolis, pela infraestrutura necessária à realização do trabalho e pela verba de pesquisa obtida por meio dos editais PROCiência.

Referências

1. **The Plant List**. Version 1.1. 2013. Disponível em: [<http://www.theplantlist.org>] [Acesso em: 18 nov. 2021].
2. Pirani JR, Groppo M. **Rutaceae**. In: Lista de Espécies da Flora do Brasil. Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: [<http://reflora.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB212>]. [Acesso em: 18 nov. 2021].
3. Joly AB. **Botânica**: Introdução à Taxonomia Vegetal, 1ª ed.; Companhia Editora Nacional, SP, 1997.
4. Abaul J, Phîlogene E, Bourgeois P, Poupat C, Ahond A, Potier P. Contribution à la Connaissance des Rutacées américaines: Étude des Feuilles de *Triphasia trifolia*. **J Nat Prod**. 1994; 57(6): 846-848. [<https://doi.org/10.1021/np50108a028>].
5. Sackett TE. **Furanoquinolines of the Rutaceae and their role in plant-lepidopteran interactions**. 2000. Thesis Master of Science. Department of Botany, University of British Columbia, Vancouver, Canada. [file:///C:/Users/PC/Downloads/ubc_2000-0559.pdf].
6. Solereder H. **Systematic anatomy of the dicotyledons**. Oxford: Claredon Press; 1908.
7. Forzza RC, Leitman PM, Costa A, Carvalho AA, Peixoto AL, Walter BMT *et al*. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. Vols. 1 e 2. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2010. ISBN 978-85-88742-43-7.

8. IPNI [www.ipni.org]. [Acesso em: 25 set. 2021].
9. Gurib-Fakim A, Sewraj MD, Narod F, Menut C. Aromatic plants of Mauritius: volatile constituents of the essential oils of *Coleus aromaticus* Benth., *Triphasia trifolia* (Burm.f.) and *Eucalyptus kirtoniana* F. Muell. **J Essent Oil Res.** 1995; 7(2): 215-218. [<https://doi.org/10.0.4.56/10412905.1995.9698504>].
10. Chopra RN *et al.* **Glossary of Indian medicinal plants.** New Delhi: CSI; 1956.
11. Santos RP, Trevisan MTS, Silveira ER, Pessoa ODL, Melo VMM. Composição química e atividade biológica das folhas e frutos de *Triphasia trifolia*. **Quím Nova.** 2008; 31(1): 53-58. ISSN 1678-7064. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000100011>]. [Acesso em: 10 Out. 2021].
12. Maciel MAM, Pinto AC, Veiga VF, Grynberg NF, Echevarria A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Quím Nova.** 2002; 25(3): 429-438. ISSN 1678-7064. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000300016>]. [Acesso em: 10 Out. 2021].
13. Martins AG, Rosário DL, Barros MN, Jardim MAG. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais, alimentares e tóxicas da Ilha do Combu, Município de Belém, Estado do Pará, Brasil. **Rev Bras Farmacog.** João Pessoa. 2005; 86(1): 21-30. [<https://repositorio.museu-goeldi.br/handle/mgoeldi/184>].
14. Iniyavan M, Sangeetha D, Saravanan S, Parimelazhagan T. Evaluation of antioxidant and pharmacological properties of *Psychotria nilgiriensis* Deb & Gang. **Food Sci Biotechnol.** 2012; 21: 1421–1431. [<https://doi.org/10.1007/s10068-012-0187-x>].
15. Lopes LTA, Paula JR, Tresvenzol LMF, Bara MT, Fiuza TS. **Estudo anatômico e análise da composição química do óleo essencial da *Citrus limettioides* Tanaka.** 1-15. [http://www.sbpnet.org.br/livro/63ra/conpeex/pibic/trabalhos/LARISSA_.PDF]. [Acesso em: 14 mar. 2022].
16. Santos DL, Pereira TCL, Ferreira HD, Tresvenzol LMF, Ferri PH, Paula JR *et al.* Estudo da anatomia foliar e caulinar e análise dos constituintes químicos dos óleos essenciais das folhas e cascas dos frutos de *Citrus medica* L. **Electronic J Pharm.** 2016; 13(3): 229-247. [Acesso em: 14 mar. 2022].
17. Santos DL, Ferreira HD, Paula JR, Sá S, Ferri PH, Fiuza TS. Estudo morfo-anatômico de *Hortia oreadica* e análise da composição química dos óleos essenciais das folhas, flores e frutos. **Fronteiras: J Social Technol Environ Sci.** 2020; 9(2): 328-347. [Acesso em: 14 mar. 2022]. [<http://dx.doi.org/10.21664/2238-8869.2020v9i2.p328-347>].
18. Souza A, Mourão KSM, Souza LA. Morfologia e anatomia do fruto e da semente em desenvolvimento de *Pilocarpus pennatifolius* Lem. (Rutaceae). **Rev Bras Bot.** 2005; 28(4): 745-754. [Acesso em: 14 mar. 2022].
19. Kraus JE, Arduin M. **Manual básico de métodos em morfologia vegetal.** Seropédica/RJ. Editora Universidade Rural; 1997.
20. Johansen DA. **Plant microtechnique.** New York: McGrawHill Book; 1940.
21. Bukatsch F. Azul de Astra e Safranina. *In:* Kraus J, Arduin M. (Eds.). **Manual Básico de Métodos em Morfologia Vegetal.** Edur, Seropédica, Rio de Janeiro, p. 26. 1972.
22. Tholl D, Boland W, Hansel A, Loreto F, Roese U, Schnitzler JP. Practical approaches to plant volatile analysis. **Plant J Cell Molec Biol.** 2006; 45: 540-60. [<https://doi.org/10.0.4.87/j.1365-313X.2005.02612.x>].
23. Pirani JR. (coord.). Rutaceae *In:* Wanderley MGL, Shepherd GJ, Giulietti MAM, Bittrich TS, Kameyama VC. (eds.). **Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo.** Instituto de Botânica, São Paulo. 2002; 2: 281-308.
24. Abdullah S, Taha RM, Hasbullah NA, Mohamed N, Elias H, Haron NW. Tissue Culture, Anatomical and morphological studies of *Triphasia trifolia* (Burm.f.) P. Wilson. **Acta Horticulturae.** 2008; 111-118.. [<http://dx.doi.org/10.17660/ActaHortic.2013.975.11>]. [cited 2021 Oct 1]

25. Oliveira F, Akisue G, Akisue MK. **Farmacognosia**. Ed. Atheneu, São Paulo/ Rio de Janeiro, 412 p. 1991.
26. Esau K. **Anatomia das plantas com sementes**. São Paulo, Edgard Blücher, 1974, 1976. reimpressão. 293 p. Ilust.
27. Pino JÁ, Marbot R, Fuentes V. Aromatic plants from Western Cuba. VI Composition of the Leaf Oils of *Murraya exotica* L., *Amyris balsamifera* L., *Severinia buxifolia* (Poir.) Ten. and *Triphasia trifolia* (Burm. f.) P. Wilson. **J Essential Oil Res**. 2006; 18(1): 24-28. [<http://dx.doi.org/10.1080/10412905.2006.9699376>].
28. Campelo LML, Sá CG, Feitosa CM, Sousa GF, Freitas RM. Constituintes químicos e estudos toxicológicos do óleo essencial extraído das folhas de *Citrus limon* Burm. (Rutaceae). **Rev Bras PI Med**. 2013; 15(4 suppl. 1): 708-716. [Acesso em: 10 Out. 2021]. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000500011>].
29. Barrera CAC, Parra J, Suárez LEC. Caracterización química del aceite esencial e identificación preliminar de metabolitos secundários de la especie *Raputia heptaphylla* (Rutaceae). **Rev Elem**. 2014; 4(4): 31-39. e-ISSN 2248-5252. [<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5085372>].

Histórico do artigo | **Submissão:** 18/12/2021 | **Aceite:** 29/03/2022 | **Publicação:** 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Soares FM, Marques CA, Torquillo HS. Aspectos anatômicos e da composição do óleo essencial da folha de *Triphasia trifolia* (Burm. F.) P. Wilson (Rutaceae). **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 418-430. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1395>>. 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.



Avaliação das atividades de suscetibilidade e sinergismo com o óleo essencial de *Laurus nobilis* (Lauraceae) e fármacos antimicrobianos contra cepas bacterianas

Evaluation of susceptibility and synergism activities with *Laurus nobilis* (Lauraceae) essential oil and antimicrobial drugs against bacterial strains

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1392>

Lima, Willian Artner de^{1*}; Fernandes, Lidiane Aparecida^{1*}.

¹Centro Universitário do Vale do Iguaçu (Uniguacu), Laboratórios da Saúde, Rua Padre Saporiti, 717, Rio D'Areia, CEP 84600-904 União da Vitória, PR, Brasil.

*Correspondência: willian.artner@gmail.com; prof.lidianefernandes@uniguacu.edu.br.

Resumo

Os estudos para o desenvolvimento de novos fármacos não acompanham o mesmo ritmo que cresce a resistência bacteriana. O uso do óleo essencial poderá auxiliar nesse processo, possui uma grande diversidade de compostos aromáticos com características antimicrobianas, podendo ser utilizados de forma sinérgica, para potencializar o efeito do fármaco. O presente trabalho justifica-se pela importância de testar *in vitro* os óleos essenciais, frente às cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Pseudomonas aeruginosas* ATCC 27853 e a *Escherichia coli* ATCC 25922, com o intuito de enaltecer a pesquisa de plantas medicinais. Os objetivos da pesquisa consistem em: avaliar a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. sobre cepas bacterianas; extrair o óleo essencial; comparar a eficácia do óleo essencial em relação a antibióticos convencionais; testar o efeito inibitório do óleo comercial de Louro, *Laurus nobilis* L., e o extraído. O teste de suscetibilidade com os óleos essenciais de forma isolada, não apresentou resultado esperado, mas o óleo comercial apresentou uma pequena vantagem contra o óleo extraído, porém o teste de sinergismo realizado com o óleo extraído e os antibióticos revelaram uma efetividade considerável para as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

Palavras-chave: Óleo essencial. Antimicrobiano. Sinergismo. Plantas medicinais. *Laurus nobilis* L.

Abstract

Studies for the development of new drugs do not keep pace with increasing bacterial resistance. The use of essential oil can help in this process since it has a great diversity of aromatic compounds with antimicrobial characteristics, so they can be used synergistically to enhance the effect of the drug. This paper is justified

by the importance of testing *in vitro* of essential oils already known as the original substance front the strains bacterial, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Pseudomonas aeruginosas* ATCC 27853 and *Escherichia coli* ATCC 25922, to praise the research of medicinal plants. The research objectives: evaluate the activity antimicrobial of the Essential Oil of *Laurus nobilis* L. on strains bacterial, to extract the essential oil; to compare the effectiveness of using essential oil to conventional antibiotics; test the inhibitory effect of commercial oil of Laurel, *Laurus nobilis* L., and the extracted one. Susceptibility testing with oils essential in isolated ways did not present an expected result against the bacterial strains used. The commercial oil showed a small advantage against the extracted oil. However, the synergism test made with the extracted oil with antibiotics has shown considerable effectiveness for bacteria *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.

Keywords: Essential oil. Antimicrobial. Synergism. Medicinal plants. *Laurus nobilis* L.

Introdução

As plantas medicinais possuem uma enorme gama de ativos biológicos, despertando assim o interesse de muitos pesquisadores e da indústria farmacêutica. O Brasil, por possuir uma riquíssima biodiversidade, pode conter princípios ativos e contribuir enormemente para essas pesquisas^[1].

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Resolução RDC Nº 19, de 9 de março de 2010, regulamentou o uso caseiro de algumas ervas medicinais, recomenda e populariza este conhecimento tradicional. A resolução também está procurando explicar como as plantas medicinais devem ser usadas para garantir efeitos terapêuticos^[2].

O louro possui grandes propriedades medicinais, algumas já conhecidas na medicina popular como: estimulante, antisséptica e sedativa^[3].

As cepas bacterianas para a pesquisa foram escolhidas com o intuito de abrangência e também de maior incidência clínica, sendo as Gram-positivas, as bactérias *Staphylococcus aureus* e a *Streptococcus pyogenes*, e as bactérias Gram-negativas a *Pseudomonas aeruginosas*, e a *Escherichia coli*.

Os objetivos do presente trabalho são: testar o efeito inibitório do óleo essencial comercial e do extraído de *Laurus nobilis* L.; realizar antibiograma para avaliar o efeito do óleo sobre cepas bacterianas; para comparar a eficácia em relação a antibióticos convencionais; e a verificação de um possível sinergismo entre os fármacos e o óleo essencial.

Material e Método

A pesquisa classificou-se como: experimental, quantitativa e exploratória, onde se abordou a utilização de óleo essencial de *Laurus nobilis* L. sobre cepas bacterianas, e a quantificação da sua eficiência contra elas, com a expectativa de aprofundar os conhecimentos sobre a ação do óleo.

O trabalho foi realizado nos Laboratórios da Saúde do Centro Universitário do Vale do Iguaçu – Uniguauçu, União da Vitória, Paraná.

Procedimento de pesquisa

As etapas da pesquisa foram: A certificação da amostra botânica; obtenção do material botânico, compra de insumos e cepas para a pesquisa; processo de hidrodestilação por método Clevenger; realização do antibiograma, teste de suscetibilidade e de sinergismo e o processamento dos resultados obtidos.

Certificação e obtenção do material botânico

O material botânico foi colhido de uma residência, situada na cidade de Três Barras, no estado de Santa Catarina, localizada no Planalto Norte Catarinense, situada numa altura de 802 metros do nível do mar, sendo suas coordenadas geográficas, latitude 26°07'23.1"S, longitude 50°18'16.0"W.

A certificação da amostra botânica foi realizada pela Prof.^a Mayara Alves Shroder Fontana, corpo docente do Curso de Agronomia do Centro Universitário do Vale do Iguaçu, da cidade de União da Vitória, Paraná, sobre o nº 107/2021.

Método de obtenção/extração de óleo essencial

Procedimento I Folhas Secas

As folhas foram colhidas no mês de agosto, lavadas e postas para secar, durante um período de 7 dias, foram secas a sombra e em temperatura ambiente (~25°C) para evitar a proliferação de microrganismos. Posteriormente, foi realizada a moagem do material botânico manualmente, para facilitar a hidrodestilação; e utilizados 100g de folhas e 200 mL de água destilada como solvente. As folhas e a água foram armazenadas no balão de vidro de 200 mL e postas para fervura no aparelho Clevenger, num período de 4 horas.

Procedimento II Folhas Frescas

Testou-se na segunda metodologia, a utilização de folhas frescas para a obtenção do óleo essencial, que ocorreu da seguinte forma: as folhas foram colhidas no mês de setembro, lavadas e postas para o escoamento da água para que, no dia seguinte fosse realizada a extração do óleo; as folhas passaram pela moagem do material botânico manualmente; foram utilizados 100 g de folhas e 200 mL de água destilada como solvente; as folhas e a água foram armazenadas no balão de vidro de 200 mL e postas para fervura no aparelho Clevenger, num período de 4 horas.

Após os procedimentos, o óleo foi armazenado em um recipiente de vidro escuro de cor âmbar, devido os óleos essenciais serem fotossensíveis e perderem suas propriedades em contato com a luz exterior. Em seguida, levado ao refrigerador numa temperatura de aproximadamente 4°C, para que suas propriedades fossem preservadas.

Procedimento III Óleo Essencial Comercial

Para a pesquisa, foi adquirido um óleo essencial comercial, onde em sua composição, apresenta: *Laurus nobilis*, Linalol, Eugenol, Limonene. País de origem: Turquia, a fornecedora: Arte dos Aromas, lote U160, validade 06/2023.

Onde se encontra no *status* **ATIVO**, regularizado através do Processo ANVISA no número 25351.442791/2020-44, e autorização nº 2.02.849-4, válido até 20 de maio de 2030.

Cepas bacterianas

As cepas bacterianas para a pesquisa foram escolhidas com o intuito de abrangência, divididas em quatro grupos de bactérias distintas. Foram adquiridas de um Laboratório de Análises Clínicas Dr. Willy Carlos Jung, na cidade de União da Vitória - PR.

As bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, as bactérias Gram-negativas *Pseudomonas aeruginosas* ATCC 27853 e a *Escherichia coli* ATCC 25922.

Cultura Bacteriana

Os microrganismos foram cultivados em Ágar Macconkey e Ágar Sangue para crescimento das colônias em seus meios seletivos, as bactérias Gram-positivas em Ágar Sangue, e as bactérias Gram-negativas em Ágar Macconkey: As bactérias foram inoculadas nos meios de cultura seletivos com uma alça calibrada de 1 µL, pela técnica de semeadura por esgotamento, após a semeadura, foram encaminhadas para uma estufa microbiológica numa temperatura de 37°C, permaneceram um período de 24 horas, após esse tempo, foram armazenadas em refrigerador em temperatura de 2°C a 8°C para preservar as colônias e, posteriormente, prosseguir com o antibiograma.

Antibiograma

As cepas e os meios de cultura foram retiradas do refrigerador 30 minutos antes de execução da técnica, para atingir a temperatura ambiente, com uma alça calibrada de 1 µL, devidamente flambada e resfriada, coletando-se uma colônia de cada bactéria, que foram dissolvidas em tubos de ensaios, com a solução de Cloreto de Sódio (NaCl 0,9%) até atingirem a escala 0,5 de Mac Farland ($1,5 \times 10^8$ células), em seguida, com um swab estéril na suspensão bacteriana, foi umidificado e semeado em placa de Ágar Muller Hinton Sangue 5%, em todas as direções, para a formação do tapete bacteriológico, o auxílio de uma pinça flambada e resfriada, anexou-se 5 discos de antibióticos dispersos no ágar, foram incubadas em uma estufa a 37°C, num período de 24 horas e, posteriormente, foi aferido o diâmetro dos halos, com o auxílio de um paquímetro digital de 150 mm com graduação de 0,01 mm.

Antibióticos e Discos de Antimicrobianos

Os antibióticos são fármacos cujo objetivo é a eliminação dos microrganismos, sem comprometimento para o hospedeiro. Nem todos os antimicrobianos levam a morte dos microrganismos, alguns se restringem a parar mecanismos de reprodução e induzir morte por senescência^[4].

Para esta pesquisa foram utilizados os discos de antimicrobianos descritos na **TABELA 1**. Os discos de antimicrobianos são utilizados para os testes de sensibilidade *in vitro*, são discos circulares de 6 mm, impregnados com quantidades determinadas de antibióticos^[5].

TABELA 1: Antibióticos e seus mecanismos de ação.

Antibiótico	Mecanismo de ação
Ampicilina	A ampicilina é um antibiótico com efeito bactericida e seu espectro de atividade inclui bactérias gram-positivas e bactérias gram-negativas. A penicilina inibe competitivamente a transpeptidase responsável pela reticulação dos componentes da parede celular. Devido à instabilidade do complexo mucopeptídeo, efeitos osmóticos prejudiciais podem causar a lise do organismo após um determinado período de incubação [6].
Amoxicilina	A amoxicilina é uma aminopenicilina semissintética do grupo beta-lactâmico. Sua ação depende de sua capacidade em atingir e unir-se às proteínas que ligam penicilinas localizadas nas membranas citoplasmáticas bacterianas. Inibe a divisão celular e o crescimento, produz lise e alongação de bactérias sensíveis [7].
Cefalexina	A cefalexina é a cefalosporina de primeira geração, que atua preferencialmente sobre bactérias Gram-positivas e raramente atua sobre bactérias Gram-negativas. É um antibiótico β -lactâmico que inibe a síntese da parede bacteriana ao se ligar a uma ou mais proteínas de ligação. O resultado é a formação de paredes celulares defeituosas com pressão osmótica instável [8].
Ciprofloxacino	A ciprofloxacino tem atividade <i>in vitro</i> contra uma variedade de microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos. Essa ação da ciprofloxacino é à inibição da topoisomerase bacteriano tipo II (DNA girase) e topoisomerase IV. É necessário para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA bacteriano [9].
Tetraciclina	A tetraciclina é um agente bacteriostático de amplo espectro. Sua função é inibir a síntese de proteínas de bactérias sensíveis e bloquear a combinação de transporte de RNA. Esses microrganismos são os mensageiros do complexo ribossômico 30S. Atua sobre bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas [10].

Fonte: autor, 2021.

Teste de suscetibilidade e sinergismo

Juntamente com o antibiograma, foi realizado o teste de suscetibilidade dos óleos essenciais, na placa de Ágar Muller Hinton, onde foram semeadas as bactérias e anexados dois discos de papel embebidos com óleo essencial de *Laurus nobilis*, “C” e “E”, comercial e extraído, respectivamente. Com o intuito de verificar a eficácia do óleo essencial isolada, frentes às bactérias.

Para o teste de sinergismo, os discos de antimicrobianos foram encharcados com óleo essencial de *Laurus nobilis* L. extraído e, logo, em seguida implantados nos meios de cultura Ágar Muller Hinton com as bactérias inoculadas para o teste.

Resultados e Discussão

Extração do óleo essencial

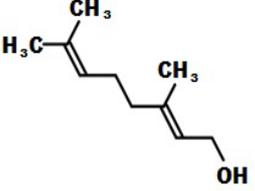
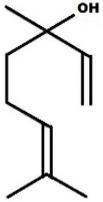
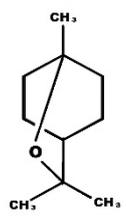
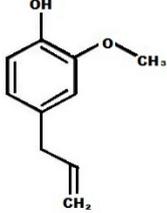
O resultado utilizando o Procedimento I, foi a não obtenção do óleo essencial. Algumas pesquisas utilizaram esse método para realizar a extração do óleo essencial. “Foram secas à sombra, em temperatura ambiente [...]”. “O óleo essencial foi extraído por hidrodestilação em aparelho tipo Clevenger, por quatro horas.” [3]. Já no outro Procedimento II, utilizando folhas frescas, foi realizada a extração de 50 μ L de óleo essencial de *Laurus nobilis*, de cor ligeiramente amarelada.

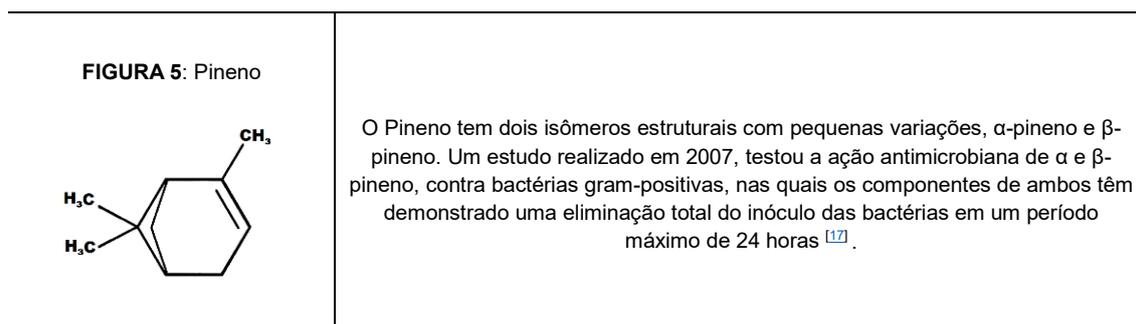
Em outras pesquisas, obtiveram o resultado semelhante a segunda metodologia utilizada nesta pesquisa. “O óleo essencial foi obtido das folhas frescas do louro por hidrodestilação usando aparelho tipo Clevenger por 2 horas”^[11].

Composição Química

O *Laurus nobilis* L. apresenta em sua composição fitoquímica: pectinas, taninos, açúcares, ácidos graxos, terpenos, entre os principais (**TABELA 2**): Geraniol, Linalol, Cineol, Eugenol, Pineno, entre outros compostos aromáticos onde sua concentração varia de acordo com o solo e estação de colheita da folhas^[12].

TABELA 2: Estrutura química dos compostos do O.E. de *Laurus nobilis*.

Estrutura Química	Descrição do Composto
<p>FIGURA 1: Geraniol</p> 	<p>Geraniol é encontrado em muitas espécies de flores, são estruturalmente semelhantes ao citronelol, por ter característica hidrofóbica, o geraniol pode se juntar aos lipídios da membrana celular, destruir estruturas e torná-las mais permeáveis. A perda de componentes celulares pode indicar danos graves e irreversíveis à membrana celular das bactérias ^[13].</p>
<p>FIGURA 2: Linalol</p> 	<p>O Linalol é caracterizado por monoterpeno alcoólico terciário acíclico naturalmente encontrado na forma de monoterpeno, existem em dois estereoisômeros, 3R(-) - Linalol e 3S - (+) - Linalol, tem odores distintos, com diferentes propriedades químicas e efeitos biológicos ^[14].</p>
<p>FIGURA 3: Cineol</p> 	<p>O Cineol é o composto majoritário no óleo essencial de <i>Laurus nobilis</i> L., é um monoterpeno apresentando-se em misturas complexas com outros numerosos terpenos que compõe os óleos essenciais extraídos das folhas. O 1,8-cineol, possui alto índice terapêutico, contém propriedades antissépticas, antibacteriana, antifúngica, agindo contra alguns dos mais importantes patogênicos hospitalares ^[15].</p>
<p>FIGURA 4: Eugenol</p> 	<p>Eugenol faz parte dos compostos aromáticos conhecidos da essência de cravo. Há muitas atividades biológicas entre as quais podemos citar são: antifúngica, antibacteriana, antiparasitária, analgésica, anti-inflamatória, antioxidantes, entre outros ^[16].</p>



Fonte: autor, 2021.

Antibiograma

Após o período de encubação, iniciou-se o processo de identificação de sensibilidade, onde se obteve os seguintes resultados mostrados na **TABELA 3**, onde contém todos os valores dos halos obtidos em todos os testes empregados na pesquisa.

TABELA 3: Diâmetros dos halos de inibição obtidos na pesquisa.

Teste	Bactérias				
	Fármacos Óleo essencial	<i>E. coli</i> Diam.(mm)	<i>S. aureus</i> Diam.(mm)	<i>P. aeruginosas</i> Diam. (mm)	<i>S. pyogenes</i> Diam. (mm)
O. E.	<i>Laurus nobilis</i> L. (extraído)	7,27	7,10	0,00	0,00
	<i>Laurus nobilis</i> L. (comercial)	11,86	10,70	7,30	0,00
ANTIBIOGRAMA	Ampicilina	0,00	16,50	0,00	0,00
	Amoxicilina	22,73	29,70	0,00	0,00
	Cefalexina	19,50	25,40	0,00	0,00
	Ciproflaxacino	38,30	26,20	34,60	0,00
	Tetraciclina	27,50	31,10	15,8	0,00
SINERGISMO	Ampicilina + O.E.	20,20	35,50	0,00	0,00
	Amoxicilina + O.E.	21,90	34,50	0,00	0,00
	Cefalexina + O.E.	18,10	28,20	0,00	0,00
	Ciproflaxacino + O.E.	41,50	40,60	33,70	0,00
	Tetraciclina + O.E.	30,00	34,00	14,20	0,00

Fonte: autor, 2021.

De acordo com os manuais de antibiograma da fabricante Laborclin, os resultados expressados nos halos de inibição do antibiograma, estão de acordo com os padrões esperados nos teste de sensibilidade a antibióticos, para cada microrganismo estudado.

Teste de Suscetibilidade

De acordo com os halos de inibição encontrados na **TABELA 3**, a comparação entre os óleos essenciais, observa-se que o óleo comercial apresentou um maior poder de inibição contra a maior parte das bactérias, sendo elas a *Escherichia coli* (11,86 mm), *Staphylococcus aureus* (10,70 mm), *Pseudomonas aeruginosas* (7,30 mm), respectivamente. Já o óleo extraído apresentou valores inferiores, a *Escherichia coli* (7,27 mm), *Staphylococcus aureus* (7,10 mm), não sendo eficaz contra a *Pseudomonas aeruginosas*.

E, ambos os óleos, não foram eficazes como a bactéria *Streptococcus pyogenes*. Vale ressaltar que, nenhuma das pesquisas anteriores envolvendo *Laurus nobilis*, foi citado o uso da bactéria *Streptococcus pyogenes*.

Um estudo feito por Crispima e Lacerda^[8], discutiu sobre a atuação do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, e mostrou que também não foi efetivo contra a *Streptococcus pyogenes* ATCC19615, não se obteve halo de inibição contra o microrganismo.

Um estudo feito por Fernandez^[11], o óleo essencial de *Laurus nobilis* L. inibiu fortemente a bactéria Gram-negativa *Escherichia coli* (24,50mm) e teve ação moderada contra a *S. aureus* (18,9mm) e não foi efetiva contra a bactéria *P. aeruginosas*.

Comparando esta pesquisa com a feita por Fernandez^[11], nota-se que houve um encurtamento nos halos de inibição, isso pode levar a diversos motivos, que vai desde a composição do óleo, volatilidade dos compostos o que torna uma substância não estável, época de colheita das folhas e meios de extração.

Com esses resultados, o óleo essencial de *Laurus nobilis* L. não é eficaz o suficiente para inibir as cepas bacterianas testadas, em comparação com fármacos sintéticos, que levam a vantagem de serem substâncias de concentrações estáveis.

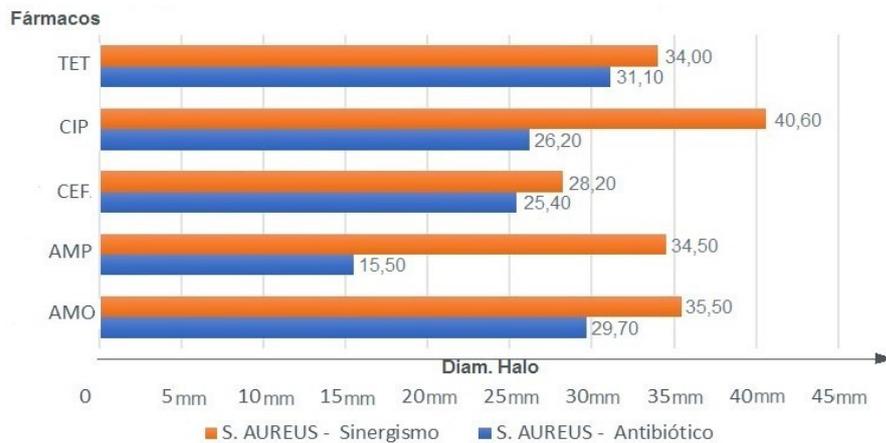
Teste de Sinergismo

É notavel que, o óleo essencial extraído, utilizado de forma isolada, não é eficiente em inibir os microrganismos. Porém, no teste de sinergismo, potencializou o efeito da maioria dos fármacos utilizados na pesquisa.

Para o microrganismo *Staphylococcus aureus*, no teste de sinergismo comparando o Antibiograma, apresentou os seguintes resultados: Amoxicilina no Antibiograma apresentou 29,70 mm, no sinergismo aumentou para 35,50 mm; Ampilicilina no Antibiograma de 15,50 mm, passou para 34,50 mm, Cefalexina no Antibiograma de 25,40 foi para 28,20 mm, o Ciprofloxacino no Antibiograma 26,20 mm passou para 40,60 mm, já a Tetraciclina apresentou no antibiograma 31,10 atingiu 34,00 mm.

A interação entre o óleo essencial e os fármacos utilizados, potencializou o efeito de todos os fármacos testados na bactéria *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (**GRÁFICO 1**).

GRÁFICO 1: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 – Comparativo.

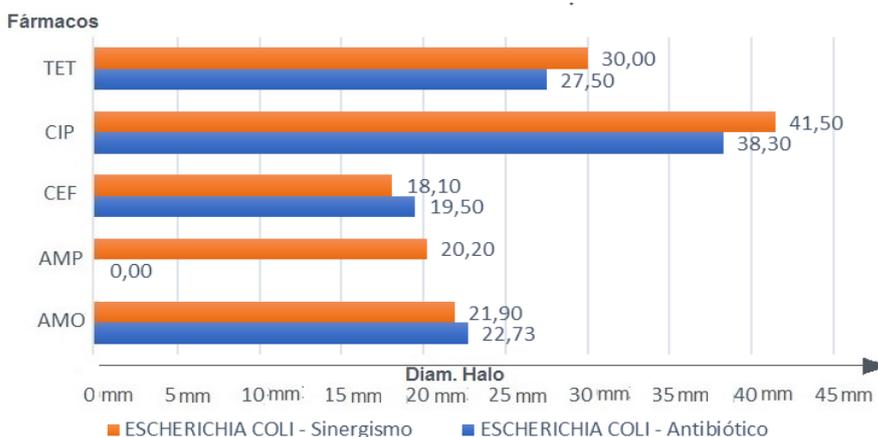


Fonte: autor, 2021.

Já na *Escherichia coli* ATCC 25922 (**GRÁFICO 2**) houve uma inibição parcial na atividade dos fármacos: Amoxicilina no Antibiograma 22,73 mm retraiu para 21,90 mm, Cefalexina no Antibiograma de 19,50 mm baixou para 18,10 mm, não prejudicando a sua eficácia contra as bactérias e um aumento no halo do Ciprofloxacino no Antibiograma 38,30 mm passou para 41,50 mm e Tetraciclina no Antibiograma 27,50 mm passou para 30,00 mm .

Porém, no fármaco Ampicilina, onde não houve nenhuma inibição no antibiograma, o teste do sinergismo potencializou seu efeito positivamente, passando a inibir com o halo de 20,20 mm, tornando a bactéria novamente sensível com a presença do fármaco combinada com o óleo essencial.

GRÁFICO 2: *Escherichia coli* ATCC 25922 – Comparativo.



Fonte: autor, 2021.

Na bactéria *Pseudomonas aeruginosas* ATCC 25923 (**GRÁFICO 3**), houve uma discreta diminuição dos halos dos fármacos Ciprofloxacino no Antibiograma de 34,60 mm retraiu para 33,70 mm e Tetraciclina de 15,80 mm passou para 14,20 mm no sinergismo, os demais fármacos permaneceram ineficazes contra microorganismo.

GRÁFICO 3: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25923 – Comparativo.



Fonte: autor, 2021.

A *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 demonstrou-se resistente a todos os testes empregados.

Um estudo feito por Oliveira *et al.*^[1], mostrou a interferência de óleos essenciais com antibióticos, onde utilizou-se o óleo essencial de diversas plantas e antibióticos como Ampicilina e Tetraciclina, também utilizados nesta pesquisa. As bactérias utilizadas no trabalho desses autores, foram *Escheirichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, onde obteve-se resultados semelhantes a essa pesquisa.

Nessa pesquisa, mostrou que há *in vitro* um sinergismo positivo entre o óleo essencial de *Laurus nobilis* L. e fármacos bactericidas e bacteriostáticos, ampliando os halos de inibição nas maiorias dos microrganismos, provando que há um sinergismo do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. com os fármacos estudados.

Os antibióticos bactericidas tem como objetivo destruir a membrana celular, ocasionando lise e estravazando o conteúdo citoplasmático. Já os antibióticos bacteriostáticos têm como ação adentrar a membranda e agir na síntese de RNA e DNA bacteriano, fazendo com que o microrganismo pare de replicar e ocorra a morte por senescência.

Um dos fatores que explica a ação antimicrobiana do óleo essencial, são os monoterpenos e sesquiterpenos com anéis aromáticos e grupos fenólicos, capazes de formar ligação de hidrogênio com os sítios ativos de enzimas alvos e, assim fragilizando a membrana plasmática das bactérias e, também, outros compostos presentes nos óleos como álcoois, aldeídos e ésteres que também contribuem com esse efeito ^[1].

Conclusão

O uso de plantas medicinais no combate a doenças é uma prática milenar onde nos remete desde o início das primeiras civilizações humanas. Com o passar dos anos, os efeitos terapêuticos dessas plantas ganharam o viés científico, que, através de práticas laboratoriais, foram comprovadas ou não suas propriedades medicinais.

O presente estudo mostrou, através da realização do antibiograma, foram testadas as propriedades antimicrobianas do óleo essencial de *Laurus nobilis* L., de forma isolada no teste de suscetibilidade mostrou,

ainda, que, com o passar dos anos comparando com pesquisas passada feita por outros autores, as suas propriedades foram retraídas tanto do óleo essencial extraído como do comercial, apresentaram uma perda da sua efetividade com os compostos aromáticos, não sendo efetivo como os antibióticos sintéticos. Isso é possível por diversos motivos entre os quais já citados principalmente, a extração do óleo, estado vegetativo, condições do solo, entre outros fatores que contribuem diretamente no desempenho antimicrobiano do óleo essencial de *Laurus nobilis* L.

Em comparação com os fármacos, o óleo essencial de *Laurus nobilis*, apresenta uma desvantagem por ser uma substância volátil, perdendo facilmente a sua concentração, isso prejudica de forma direta a ação antimicrobiana. Entretanto, de forma sinérgica, o óleo essencial *Laurus nobilis* L. combinado com fármacos antimicrobianos, ampliou de forma considerável os valores dos halos de inibição dos antibióticos bactericidas e bacteriostáticos.

Com isso, podemos concluir que há necessidade de novos estudos futuros, para que sejam testados em outros microrganismos, outros fármacos, e até mesmo com óleo essencial de outras plantas, para que os efeitos sejam observados. E também realizados testes *in vivo*, para que sejam observadas a farmacocinética e a farmacodinâmica dos compostos aromáticos nos organismos vivos.

Referências

1. Oliveira RAG *et al.* Estudo da inferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Rev Bras Farmacog.** 2006; 16(1): 77-82. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000100014>]. [Acesso em: 06 jul. 2021].
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Resolução **RDC nº 10**, de 9 de março de 2010. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html]. [Acesso em: 21 mar. 2021].
3. Moraes LAS, Gonçalves GG, Castanha RF, Scramin S. Caracterização fitoquímica de óleos essenciais de louro proveniente de material nacional e importado. 2010. **Hort Bras.** 28: S124-S1228. Disponível em: [http://www.abhorticultura.com.br/EventosX/Trabalhos/EV_4/A3050_T5110_Comp.pdf]. [Acesso em: 10 mar. 2021].
4. Murray PR, Rosenthal, Ken S, Pfaller MA. **Microbiologia médica** – 8ª ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional. Publicado pelo Selo Editor Guanabara Koogan Ltda., 2020. 848 p. ISBN: 853528575X.
5. Becton Dickinson and Company. **Padrão de turvação preparado BBL.** Ireland, p. 3. 2010. Disponível em: [[https://legacy.bd.com/europe/regulatory/Assets/IFU/US/8808421\(0205\)_ptc.pdf](https://legacy.bd.com/europe/regulatory/Assets/IFU/US/8808421(0205)_ptc.pdf)]. [Acesso em: 26 ago. 2021].
6. EMS, **Ampicilina:** comprimidos. Responsável técnico Ronoel Caza de Dio. Hortolândia/SP: EMS S/A, 2014. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_ampicilina_10003_1436.pdf]. Acesso em: 10 set. 2021.
7. Germed, **Amoxicilina:** Pó suspensão oral. Responsável técnico Ronoel Caza de Dio. São Bernardo do Campo, SP: Germed Farmacêutica Ltda., 2021. Disponível em: [<https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://cdn.remediobarato.com/pdf/b5fc5327eb8705dc31425599b796d833.pdf>]. Acesso em: 08 set. 2021.
8. EMS, **Cefalexina:** Comprimidos. Responsável técnico Ronoel Caza de Dio. Hortolândia/SP: EMS S/A, 2016. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_cefalexina_10203_1445.pdf]. [Acesso em: 10 set. 2021].

9. Halexistar, **Ciprofloxacino**: Solução para infusão 2 mg/mL. Responsável técnico Caroline Fagundes do Amaral Lenza. Goiânia, GO: Halexistar, 2019. Disponível em: [\[https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/ciprofloxacino-bula-profissional-1561816.pdf\]](https://www.halexistar.com.br/static/arquivos/downloads/ciprofloxacino-bula-profissional-1561816.pdf). [Acesso em: 03 set. 2021].
10. Donaduzzi P, **Tetraciclina**: Cápsula de 500 mg. Responsável técnico Dr. Luiz Donaduzzi. Toledo, PR: Prati Donaduzzi, 2012. Disponível em: [\[https://www.pratidonaduzzi.com.br/produtos/fracionaveis?task=download&file=bula_medicamento&id=477\]](https://www.pratidonaduzzi.com.br/produtos/fracionaveis?task=download&file=bula_medicamento&id=477). [Acesso em: 3 set. 2021].
11. Fernandez CMM. **Avaliação da composição química e atividades biológicas do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. (Lauraceae)**. Cascavel. 2014. 52 f. Dissertação de Mestrado [Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2014. Disponível em: [\[http://tede.unioeste.br/handle/tede/3826\]](http://tede.unioeste.br/handle/tede/3826). [Acesso em: 10 mar. 2021].
12. Lorenzi H, Matos FJA. **Plantas Medicinais no Brasil Nativas e Exóticas**, 2ª ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008. Disponível em: [\[https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/bioma_caatinga/catalogo/REC000gbpasrvf02wx5ok07shnq94etlj3h.html\]](https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/bioma_caatinga/catalogo/REC000gbpasrvf02wx5ok07shnq94etlj3h.html). [Acesso em: 05 set. 2021].
13. Coutinho H *et al.* Atividade antimicrobiana *in vitro* de Geraniol e Cariofileno sobre *Staphylococcus aureus*. **Rev Cub PI Med.** 2015, 20(1): ene. ISSN 1028-4796. Disponível em: [\[http://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/128\]](http://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/128). [Acesso em: 07 mar. 2021].
14. Rosa MSS *et al.* Antileishmanial Activity of a Linalool-Rich Essential Oil from *Croton cajucara*. **Antimicrob Agents Chemother.** Washington. 2003; 47(6): 1895-1901. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1128/AAC.47.6.1895-1901.2003\]](https://doi.org/10.1128/AAC.47.6.1895-1901.2003) [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC155815/\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC155815/) [Acesso em: 05 abr. 2021].
15. Mochi VT. **Efeito da temperatura de secagem no rendimento do óleo essencial e teor de 1,8-cineol presente nas folhas de *Eucalyptus***. Campinas. 2005. 91 f. Tese de Doutorado [em Engenharia Química] - Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil. 2005. Disponível em: [\[https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/CAMP_1bb72277a5983d441801d3ffe6c19c15\]](https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/CAMP_1bb72277a5983d441801d3ffe6c19c15). [Acesso em: 07 ago. 2021].
16. Sousa Neto OL. **O uso do eugenol como agente antimicrobiano para a agroindústria**. Pombal, 2018. 25 f. Dissertação de Mestrado Profissional [Programa de Pós-Graduação em Sistemas Agroindustriais, Centro de Ciências e Tecnologia Agroalimentar] - Universidade Federal de Campina Grande, UFCG, Pombal, PB, Brasil, 2018. Disponível em: [\[http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/2330\]](http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/2330) [Acesso em: 10 ago. 2021].
17. Leite AM *et al.* Efeito inibitório de eugenol, b-pineno e a-pineno sobre o crescimento de bactérias Gram-positivas potencialmente causadoras de endocardite infecciosa. **Rev Bras Cienc Farmac.** 2007; 43(1): 121-126. ISSN 1516-9332. Disponível em: [\[https://www.scielo.br/j/rbcf/a/rcxTZB5M5qxnVyRPVxGQbhB/?lang=en\]](https://www.scielo.br/j/rbcf/a/rcxTZB5M5qxnVyRPVxGQbhB/?lang=en) [Acesso em: 20 ago. 2021].
18. Crispima GJB, Lacerda MCRN. Análise da ação bacteriolítica da *Melaleuca alternifolia* nas principais bactérias de interesse médico. Anhanguera. 2014. 10 f. **Ensaio Cienc Cienc Biol Agrar Saúde.** 2014; 18(2): 67-75, Faculdade Anhanguera de Brasília, DF, Brasil. Disponível em: [\[https://www.redalyc.org/pdf/260/26042164001.pdf\]](https://www.redalyc.org/pdf/260/26042164001.pdf). [Acesso em: 05 set. 2021].

Histórico do artigo | Submissão: 16/12/2021 | Aceite: 29/03/2022 | Publicação: 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Lima WA, Fernandes LA. Avaliação das atividades de suscetibilidade e sinergismo com o óleo essencial de *Laurus nobilis* (Lauraceae) e fármacos antimicrobianos contra cepas bacterianas. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 431-442. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1392>>. 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.



Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações fitocosméticas de uso tópico contendo óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia* Cheel. Myrtaceae)

Development and evaluation of the physicochemical stability of phytocosmetics formulation for topical use containing Tea Tree Oil (*Melaleuca alternifolia* Cheel. Myrtaceae)

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1352>

Leão, Júlia^{1*}; Klafke, Arlete Teresinha¹; Soares, Jocelene¹.

¹Universidade de Santa Cruz do Sul, Departamento de Ciências da Vida. Rua Independência, 2293, *Campus* Universitário, CEP 96815-900, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

*Correspondência: juulialeao@gmail.com.

Resumo

Fitocosméticos são cosméticos que contêm substâncias de origem vegetal como seu princípio ativo, como o óleo essencial de Melaleuca (OEM). A incorporação de óleos essenciais em formas farmacêuticas é um desafio farmacotécnico devido à sua volatilidade, oxidação e estabilidade. Tem-se por objetivo desenvolver e avaliar aspectos físico-químicos e microbiológicos de formulações fitocosméticas (emulsão óleo/água e oleogel) de uso tópico contendo OEM. A composição do OEM foi caracterizada através de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS) do OEM puro e extraído das formulações após testes de estabilidade. As formulações desenvolvidas foram submetidas a testes físico-químicos, de estabilidade e microbiológicos. A emulsão apresentou sinais de instabilidade e variação de pH significativas após submissão aos testes de estabilidade por ciclo gela-degela ($p=0,003$) e acelerada (TEA) ($p=0,02$), separando de fases ao final do estudo. O oleogel não apresentou variações significativas em suas características organolépticas e pH ($p>0,05$). Ambas atenderam aos critérios de aprovação para avaliação microbiológica. Obteve-se teor superior a 30% do marcador do OEM, terpinen-4-ol, conforme a ISO-4730, para a amostra do OEM puro e, após, extraído das formulações submetidas aos TEA. Conclui-se que foi possível desenvolver formulações fitocosméticas minimalistas de uso tópico utilizando componentes de fonte natural ou orgânica certificada.

Palavras-chave: Óleo essencial de Melaleuca. Análise físico-química. Fitocosmético. Oleogel. Emulsão.

Abstract

Phytocosmetics can be defined as a cosmetic that contains natural ingredients of plant origin such as an essential oil, like Tea Tree Oil (TTO). Incorporation of essential oils in cosmetics is a pharmacotechnical challenge due their volatility, oxidation, and stability. These project aims to develop and evaluate physicochemical and microbiological aspects of phytocosmetics (oil/water emulsion and oil gel) for topical use containing TTO. TTO composition was characterized by Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) of pure TTO and TTO extracted from the formulations after stability tests. Both formulations were submitted to physicochemical, stability and microbiological tests. Emulsion showed signs of instability and significant pH variation after submission to freezing-unfreezing cycle ($p=0,003$) and accelerated stability ($p=0,02$), and in the end of the study turned to phases separation. Oil gel remained stable, without significant variations in its organoleptic characteristic and pH ($p>0,05$). The emulsion and oil gel have been approved on microbiological tests. A content higher than 30% of TTO marker, terpinen-4-ol, was obtain for pure TTO and TTO after extracted from the formulations submitted to stability tests, according to ISO-4730. Therefore, it was possible to develop minimalist phytocosmetics for topical use using components from natural or certified organic sources.

Keywords: Tea tree oil. Physicochemycal analysis. Phytocosmetic. Oil gel. Emulsion.

Introdução

Nas últimas décadas observou-se uma mudança de hábitos pelos consumidores, que estão cada vez mais preocupados com: a sua saúde e a do planeta, adeptos a um estilo de vida mais sustentável e; interessados em produtos cosméticos de origem natural, com fórmulas minimalistas; que não contenham ativos de fontes não renováveis e; que também não sejam testados em animais. Para isso, a indústria cosmética vem se adaptando e ampliando seus investimentos para atender às expectativas deste consumidor^[1,2].

Segundo levantamento da consultoria *Grand View Research*, o setor de cosméticos naturais deve atingir um faturamento de US\$ 25 bilhões até 2025 em todo o mundo e no Brasil, esses produtos devem ter um crescimento entre 5-10% nos próximos 5 anos^[3]. Os cosméticos que seguem esses novos conceitos de sustentabilidade podem ser denominados fitocosméticos, cosméticos naturais ou orgânicos. Os fitocosméticos são cosméticos que contêm substâncias de origem vegetal como seu princípio ativo, sendo este um extrato, um óleo essencial (OE), que será responsável pela atividade do cosmético^[4]. A classificação de cosméticos naturais ou orgânicos é um pouco mais criteriosa, pois devem seguir as diretrizes de agências regulamentadoras privadas que possuem critérios de avaliação internacionais como a NATRUE (*The International Natural and Organic Cosmetics Association*) e a COSMOS-standard (*Cosmetic Organic and Natural Standard*)^[5].

Os óleos essenciais (OE) são produtos do metabolismo secundário de plantas e podem ser obtidos de qualquer parte da planta (folha, flor, raiz, casca, fruto, semente) através de diferentes técnicas de extração. Estas moléculas são frágeis e voláteis, portanto a superexposição à luz, temperatura e oxigênio podem degradar esses óleos, levando à perda de suas propriedades terapêuticas. A sua composição química depende de diversos fatores como clima, estação do ano, período da colheita e técnica de extração utilizada e são moléculas bastante diversificadas, compostas por terpenos, sesquiterpenos, álcoois, cetonas, aldeídos, ácidos entre outros^[6-9].

Um OE com potencial aplicação em produtos fitocosméticos é o óleo essencial de Melaleuca (*Myrtaceae Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel) (OEM), extraído das folhas de uma árvore nativa australiana, pertencente à família das mirtáceas (*Myrtaceae*), que possui propriedade antimicrobiana e antifúngica e pode ser empregado no tratamento de infecções e inflamações cutâneas^[10]. O principal componente do OEM é o *terpinen-4-ol*, da classe dos terpenos, sendo o marcador deste óleo, responsável por suas propriedades medicinais. O segundo componente mais relevante do OEM é o *1,8-cineol*, considerado irritante para a pele em concentrações superiores a 15%. Além disso, o OEM possui capacidade de permear a pele e é também um composto que favorece a permeação de outros ativos^[11].

Entretanto, a incorporação de óleos essenciais em formas farmacêuticas ainda é um desafio farmacotécnico devido à sua volatilidade, solubilidade, oxidação e estabilidade. Além disso, a adição de OE em formulações pode gerar diversas incompatibilidades com os componentes da formulação, resultando em instabilidades físico-químicas. Nesse contexto, as formulações semissólidas são as mais adequadas para a incorporação de óleos essenciais, sendo as mais utilizadas para uso tópico as emulsões e os géis.

Emulsões são dispersões coloidais em que um líquido está disperso finamente em uma fase contínua líquida na qual é imiscível, sendo classificadas em óleo em água (O/A) quando a fase oleosa está dispersa na fase aquosa e água em óleo (A/O), quando a fase aquosa está dispersa na fase oleosa. As emulsões não se formam espontaneamente, é necessária aplicação de energia mecânica e o uso de um tensoativo para gerar um aumento da área superficial e diminuição da tensão interfacial entre as moléculas^[12]. Entretanto, existem diversos desafios no desenvolvimento de emulsões, como a obtenção de sistemas dispersos estáveis, a avaliação das características físico-químicas do sistema e a presença de cristais líquidos^[13]. O aumento da estabilidade das emulsões pode ser obtido com um tensoativo formador de cristais líquidos, pois estes estabilizam emulsões pela formação de multicamadas ao redor das gotículas da emulsão, formando uma fase líquida cristalina na interface dessas gotículas, atuando como uma barreira reológica contra a coalescência. Além disso, os cristais líquidos possuem capacidade de manutenção da hidratação cutânea, pois sua estrutura multilamelar, muito similar a estrutura da pele, pode atuar como modulador específico para a retenção de água no estrato córneo, promovendo hidratação da pele^[14].

Os géis podem ser classificados utilizando diversos critérios, como a classificação segundo a natureza da fase coloidal (inorgânico ou orgânico), quanto ao número de fases (monofásico e bifásico) e quanto a natureza da fase líquida (comportamento frente à água) em hidrogel e oleogel. Os oleogéis possuem alto teor de lipídios, benéfico para a proteção da pele, sendo muito aplicados em sistemas transdérmicos, bases tópicas e preparações destinadas à absorção percutânea^[15]. Esta forma farmacêutica pode ser produzida com diferentes tipos de óleos nos quais podem transportar compostos lipofílicos, sendo uma de suas características mais interessantes a capacidade de apresentar um comportamento semelhante ao de gel, mesmo usando baixas quantidades de agentes gelificadores, como o *Glyceryl Behenate*, um espessante de fase oleosa Ecocertificado^[16,17].

Assim, o objetivo do trabalho foi desenvolver e avaliar aspectos físico-químicos e microbiológicos de formulações fitocosméticas de uso tópico contendo óleo essencial de Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) e determinar a viabilidade da incorporação do OEM na obtenção de formas farmacêuticas semissólidas (emulsão O/A e oleogel) para uso tópico.

Materiais e Métodos

Desenvolvimento das formulações

Foram desenvolvidas duas formulações preliminares de emulsão O/A e de oleogel, a fim de selecionar a de melhor aspecto sensorial através de critério pessoal. As formulações foram desenvolvidas de forma minimalista, com componentes de origem natural ou orgânica certificada.

Para a emulsão O/A foram testadas duas concentrações diferentes do tensoativo não-iônico Ecocertificado *Cetearyl Olivatate (and) Sorbitan Olivatate* nas concentrações de 5% (formulação 1E) e 7% (formulação 2E), compondo a fase oleosa da emulsão. Utilizou-se água purificada como veículo, compondo a fase aquosa da emulsão. A emulsão O/A foi desenvolvida pela técnica de inversão de fases, empregando agitação mecânica. Após atingir a temperatura ambiente, foi adicionado o OEM na concentração de 3%; como antioxidantes o *Tocopheryl Acetate*, para a fase oleosa, e *L-ascorbic Acid*, para a fase aquosa; e como conservante foi utilizada a associação de *Glycerin (and) Caprylyl Glycol (and) Caprylhydroxamic Acid* que segue o conceito de *preservative free*, sendo uma alternativa aos sistemas conservantes tradicionais.

Para o oleogel, foram desenvolvidas duas formulações variando apenas a concentração do agente gelificante, o *Glyceryl Behenate*, utilizando 10% (oleogel 1O) e 15% (oleogel 2O). Como veículo utilizou-se o óleo de abacate que foi aquecido junto ao *Glyceryl Behenate* até sua incorporação. Após atingir temperatura ambiente, foi adicionado o OEM na concentração de 3%, como antioxidante foi utilizado o *Tocopheryl Acetate* e como conservante a mesma associação de ativos utilizada na emulsão. Ainda foi adicionado 1% de *Aluminum Starch (and) Octenylsuccinate* como agente redutor da pegajosidade e brilho da pele, também Ecocertificado.

Testes de estabilidade

As formulações desenvolvidas foram inicialmente submetidas ao teste de estabilidade preliminar por centrifugação, após 24 horas do seu preparo. Foram pesadas 10 g de amostra em balança semi-analítica, adicionadas em um tubo de ensaio cônico graduado e centrifugadas a 3000 rpm durante 30 minutos. A análise foi realizada em triplicata e avaliada quanto às suas características organolépticas e comparadas a uma amostra controle para estudo comparativo^[18]. As amostras que não apresentaram qualquer sinal de instabilidade foram escolhidas para os estudos de estabilidade preliminar por ciclo gela-degela e estabilidade acelerada. Para o teste no ciclo gela-degela foram adotados ciclos de 24 horas (24 horas a 38-42°C, e 24 horas a 2-6°C, equivalente a um ciclo), durante 12 dias, completando 6 ciclos.

Para o estudo de estabilidade acelerada as amostras foram submetidas à condição de 37,0 ± 2,0°C em estufa e as avaliações foram realizadas 24 h após o preparo e no 7°, 15°, 30°, 60° dias. Os parâmetros avaliados foram: características organolépticas (aspecto, cor, odor) e valor de pH nos dias 7, 15, 30 e 60 de estudo em comparação com uma amostra controle, acondicionada em temperatura ambiente^[18]. A avaliação microbiológica foi realizada no tempo zero e no 60° dia do estudo de estabilidade acelerada,

assim como a caracterização do OEM extraído das formulações após teste de estabilidade acelerada e do OEM puro.

Testes físico-químicos e microbiológicos

As formulações desenvolvidas e aprovadas após 24 horas do preparo foram avaliadas quanto as suas características organolépticas (cor, odor, aspecto) e a homogeneidade das formulações identificando possíveis processos de instabilidade, tais como coalescência e cremeação. Para avaliação das características organolépticas foram empregadas as seguintes nomenclaturas, para classificá-las quanto ao aspecto: normal ou sem alteração (1); levemente separado (2); levemente precipitado ou turvo (3); separado (4); precipitado ou turvo (5). Quanto a cor e o odor: normal (1); levemente modificada (2); modificada (3) e; intensamente modificada (4)^[18].

O pH foi determinado com o auxílio de um pHmetro previamente calibrado. O valor do pH foi determinado inserindo o eletrodo diretamente na amostra diluída a 10% em água purificada, a análise foi realizada em triplicata.

As amostras foram submetidas aos testes de contagem de microrganismos totais, leveduras e bolores logo após a preparação da formulação (t=0) e depois de 60 dias (t=60) de estudo de estabilidade acelerada. Para aprovação, espera-se valores menores que 1×10^2 unidades formadoras de colônias por grama (UFC/g) para bactérias aeróbias e de 1×10^1 UFC/g para fungos e leveduras^[19].

Caracterização do OEM puro e extraído após teste de estabilidade acelerada

Realizou-se a análise da composição do OEM puro antes de ser adicionado às formulações através de CG/MS. Para a operação do cromatógrafo a gás utilizou-se coluna capilar ZB-5MS (5% dimetilpolisiloxano) e dimensões (60 m x 0,25 mm d.i. x 0,25 μ m). As condições analíticas foram: gás de arraste: hélio, fluxo da coluna, mL min⁻¹ : 1,0, volume de injeção μ L: 1,0, modo de injeção: *split pulsado* (1:20), programação da temperatura do forno: 60°C – 1 min, 4°C/min. até 200°C - 1 min, 5°C/min até 270°C, tempo total: 60 minutos; temperatura da fonte de ionização: 230°C, temperatura do detector: 150°C, modo de aquisição, m/z: *Scan* 35-500. O teste foi conduzido com 0,5% da amostra do OEM, diluído em diclorometano. O cálculo do percentual relativo de cada substância identificada na amostra é realizado com base na área de cada pico do cromatograma, sendo o somatório das áreas considerado 100%.

Para a extração do OEM das formulações desenvolvidas foi utilizada a metodologia proposta por Camargo^[20], utilizando água purificada como solvente de extração e levando as amostras adicionando a um balão de fundo redondo, acoplado a manta aquecedora e conectado ao *Clevenger*. O tempo de experimento foi padronizado em 3 horas. A mesma metodologia utilizada para a caracterização do OEM puro foi utilizada para caracterizar o OEM extraído após o teste de estabilidade acelerada. Foi adicionado sulfato de sódio anidro para total remoção de água das amostras de OEM extraídas das formulações, que foram armazenadas em geladeira e protegidas da luz.

Análise estatística

Para a avaliação do pH foi aplicado teste estatístico de hipótese (Teste T), onde os resultados serão considerados significativos quando a probabilidade for inferior a 5% ($p < 0,05$) com intervalo de confiança de 95%. A avaliação estatística dos resultados foi realizada através do Excel®.

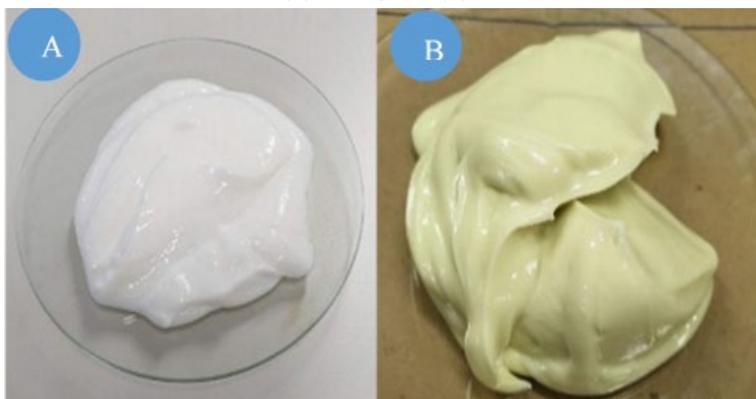
Resultados e Discussão

Desenvolvimento das formulações

A formulação 2E apresentou aspecto consistente, com alguns grumos, de coloração branca brilhosa e sensorial menos agradável na pele apresentando resistência na espalhabilidade em comparação a formulação 1E, que apresentou coloração branca brilhosa, aspecto fluido e sem grumos, sensorial aveludado na pele e boa espalhabilidade, odor característico do OEM e sem sinais de instabilidade como separação de fases ou cremeação.

Para o oleogel, a formulação 2O apresentou um aspecto semelhante a uma manteiga, odor característico do OEM, sensorial oleoso e menor espalhabilidade em comparação a formulação 1O, apresentando coloração verde opaco, aspecto de gel, boa espalhabilidade, sensorial oleoso, rastro de brilho na pele e odor característico do OEM. A **FIGURA 1** mostra a emulsão O/A 1E e o oleogel 1O escolhidos para seguirem com os testes de estabilidade.

FIGURA 1: Emulsão O/A 1E (A) e oleogel 1O(B) 24 horas após preparo.



Fonte: autora.

Testes de estabilidade

Após submissão ao teste de estabilidade preliminar por centrifugação nenhuma formulação apresentou sinais de instabilidade física, como separação de fases ou cremeação, permanecendo com as mesmas características iniciais.

O estudo de estabilidade preliminar por ciclo gela-degela submete a amostra a condições distintas de temperatura, ocorrendo uma alteração de temperatura periódica até o período final do estudo^[18]. As formulações submetidas a seis ciclos de congelamento e descongelamento foram avaliadas quando suas características organolépticas e pH apresentados na **TABELA 1**.

TABELA 1: Resultados da estabilidade preliminar no ciclo gela-degela.

Emulsão 1E						
	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
pH n=3	5,11 ±0,34*	4,56 ±0,34*	4,36 ±0,34*	4,18 ±0,34*	4,30 ±0,34*	4,27 ±0,34*
Aspecto	1	1	2	3	3	3
Cor	1	1	2	3	3	3
Odor	1	1	2	3	3	3
Oleogel 1O						
pH n=3	5,45 ±0,17**	5,47 ±0,17**	5,50 ±0,17**	5,39 ±0,17**	5,17 ±0,17**	5,08 ±0,17**
Aspecto	1	1	1	1	1	1
Cor	1	1	1	1	2	2
Odor	1	1	1	1	1	1

*p<0,05 comparado à formulação controle em temperatura ambiente. **não diferem significativamente (p>0,05) em relação à formulação controle em temperatura ambiente. Aspecto: normal ou sem alteração (1); levemente separado (2), levemente precipitado ou turvo (3), separado (4), precipitado ou turvo (5); Cor e odor: normal (1), levemente modificada (2), modificada (3) e intensamente modificada (4).

A emulsão 1E apresentou sinais de instabilidade a partir do terceiro ciclo de congelamento e descongelamento, inicialmente apresentou leve mudança na coloração, odor e aspecto e, ao fim do estudo, apresentou-se claramente modificada A B em comparação a uma amostra controle armazenada em temperatura ambiente, com coloração amarelada, odor modificado, apresentou também perda da viscosidade e aparência levemente precipitada.

O oleogel 1O apresentou características organolépticas normais até o quarto ciclo e nos ciclos 5 e 6 apresentou leve modificação na coloração, para um verde um pouco mais brilhoso em comparação à amostra controle.

Não houve variação significativa de pH para o oleogel 1O (p=0,06), porém, para a emulsão 1E houve uma variação significativa de pH durante o período de estudo (p=0,003). O pH é um parâmetro muito relevante, pois uma alteração significativa de seu valor pode sugerir modificações químicas dos componentes presentes na formulação ou crescimento bacteriano, podendo comprometer a qualidade do produto final. Em formulações compostas por óleos vegetais, uma diminuição no valor do pH pode ser decorrente da hidrólise dos ésteres de ácidos graxos, que geram ácidos graxos livres, que reduzem o pH das formulações^[21,22].

As amostras submetidas ao estudo de estabilidade acelerada foram avaliadas quanto suas características organolépticas e pH em comparação a uma amostra controle, os dados obtidos estão apresentados na **TABELA 2**, a seguir:

TABELA 2: Resultados da estabilidade acelerada.

Emulsão 1E					
Tempo	24 horas	7 dias	15 dias	30 dias	60 dias
pH (n=3)	5,19 ±0,52*	4,03 ±0,52*	3,92 ±0,52*	4,01 ±0,52*	4,21 ±0,52*
Aspecto	1	2	3	4	4
Cor	1	2	3	3	3
Odor	1	2	2	3	3
Oleogel 1O					
pH (n=3)	5,45 ±0,24**	5,48 ±0,24**	5,46 ±0,24**	4,96 ±0,24**	5,10 ±0,24**
Aspecto	1	1	1	1	1
Cor	1	1	1	1	2
Odor	1	1	1	1	1

* $p < 0,05$ comparado à formulação controle em temperatura ambiente. **não diferem significativamente ($p > 0,05$) em relação à formulação controle em temperatura ambiente. Aspecto: normal ou sem alteração (1); levemente separado (2), levemente precipitado ou turvo (3), separado (4), precipitado ou turvo (5); Cor e odor: normal (1), levemente modificada (2), modificada (3) e intensamente modificada (4).

A emulsão apresentou sinais de instabilidade na primeira semana do estudo, com uma leve alteração na coloração, aspecto e odor. Após 30 dias de estudo houve a separação de fases da emulsão. Ao fim do estudo a formulação estava totalmente modificada, com coloração amarelada, duas fases distintas e com o odor do óleo essencial de melaleuca modificado. Segundo a ANVISA^[18], uma emulsão é considerada estável quando não apresenta, no período de 30 dias, processos de cremação intensa ou separação de fases em temperatura de aproximadamente 40°C. O oleogel permaneceu estável durante todo o período do estudo, com uma leve alteração na coloração ao final de 60 dias de estudo, a coloração verde parecia menos intensa em comparação à amostra controle.

Os valores de pH foram significativamente alterados para a emulsão ($p = 0,02$), indicando ocorrência de reações químicas como hidrólise ou oxidação, ou até mesmo crescimento bacteriano. Os valores de pH não sofreram alteração significativa para o oleogel ($p = 0,073$). A alteração nos valores de pH pode ser causada por hidrólise dos componentes do óleo essencial. Flores *et al.*^[23] em seu estudo verificaram uma diminuição do pH de nanoemulsões contendo OEM após 60 dias de armazenamento e atribuem este efeito ao maior contato do óleo com a fase aquosa das formulações, conduzindo a degradação de alguns de seus componentes. Paines *et al.*^[24] desenvolveram hidrogéis a partir de nanoemulsão associadas ao OEM também obtiveram uma diminuição do pH após 30 dias de armazenamento a temperatura ambiente.

A separação de fases de uma emulsão pode ocorrer por diversos fatores, como a elevação da temperatura, que aumenta a quantidade de choques moleculares e acelera a separação das fases e também pela quantidade insuficiente de agente emulsionante^[25]. O tensoativo utilizado nas emulsões é de caráter não-iônico, formador de cristais líquidos biomiméticos à pele. A formação de cristais líquidos aumenta a estabilidade das emulsões pela formação de multicamadas ao redor das gotículas da emulsão, formando uma fase líquida cristalina na interface dessas gotículas, atuando como uma barreira reológica contra a

coalescência^[14]. Porém, na concentração de 5% pode não ter sido eficaz na garantia da estabilidade da emulsão, devido à alta concentração de fase aquosa da formulação. Uma alternativa seria o uso de co-tensoativos, que reduzem de forma adicional a tensão interfacial necessária para garantir a estabilidade termodinâmica de uma emulsão^[26].

O oleogel permaneceu estável durante todo o período do estudo, sem sinais de separação de fases. O agente gelificante utilizado se posiciona entre a fase oleosa aumentando a viscosidade dos óleos. Os cristais formados pelo ativo formam uma rede que bloqueia o movimento das moléculas nos óleos, por causa deste mecanismo de ação é possível apenas desenvolver géis opacos com o *Glyceril Behenate*. Além disso, o alto teor de ácidos graxos monoinsaturados presentes no óleo de abacate garante uma boa estabilidade térmica, relacionada à capacidade antioxidante do óleo de abacate torna este uma boa alternativa para fins cosméticos, pois é fundamental a garantia da estabilidade mediante variações de temperatura, uma vez que nenhum produto pode ser isolado do seu meio ambiente^[27].

Na avaliação microbiológica, as formulações apresentaram resultados menores que 1×10^2 UFC/g para bactérias aeróbias e de 1×10^1 UFC/g para fungos e leveduras, tanto na análise inicial como após 60 dias de estudo^[19].

Sendo assim, o conservante utilizado no estudo demonstrou-se eficaz na conservação das formulações. O sistema conservante utilizado atua como biostático e fungistático, composto pelo ácido caprilhidroxâmico, um aminoácido derivado do coco que funciona como conservante, o caprililglicol que age contra bactérias gram positivas e negativas, fungos e leveduras e a glicerina, que em concentração acima de 20% também atua como conservante. Além de atuar em ampla faixa de pH este conservante segue o conceito de *preservative free*, sendo uma alternativa aos sistemas conservantes tradicionais, como os parabenos. Além disso, o OEM também apresenta ação antimicrobiana, favorecendo a conservação das formulações desenvolvidas^[28].

Caracterização do OEM puro e após teste de estabilidade acelerada

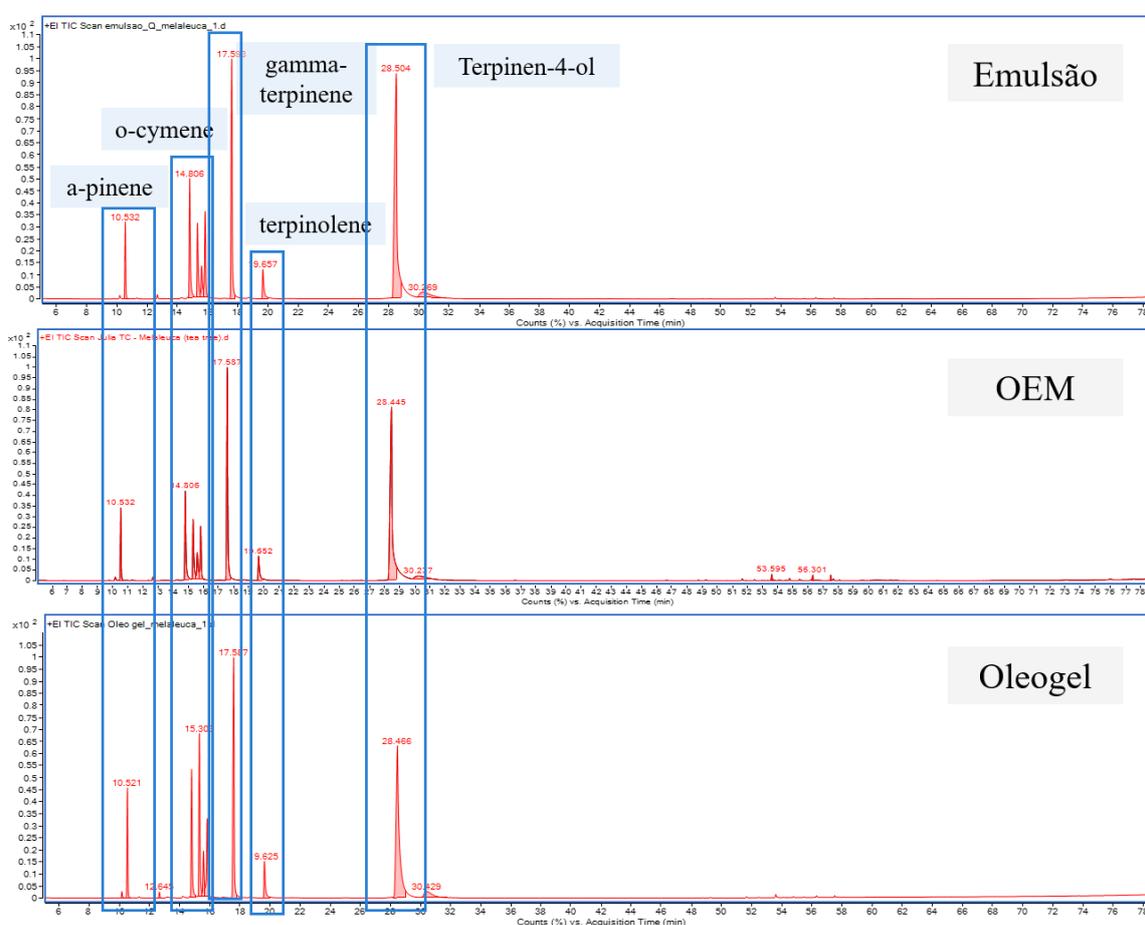
Após 3 horas de extração foi possível recuperar cerca de 3 mL do OEM do oleogel e cerca de 4 mL do OEM da emulsão. O produto extraído foi armazenado em balões volumétricos de 5 mL e enrolados com papel alumínio para não sofrerem interferência da luz ambiente e, em seguida, realizada a quantificação e identificação dos componentes majoritários através de CG/MS. Na **TABELA 3** encontram-se os resultados em percentual relativo obtidos da amostra do OEM puro antes de ser adicionado às formulações e após teste de estabilidade acelerada.

TABELA 3: Identificação percentual das substâncias obtidas no OEM puro e nas formulações 1E e 1O após teste de estabilidade acelerada.

Tempo de retenção, min.	Nome da substância	CAS	Percentual relativo, %			
			OEM	Oleogel 1O	Emulsão 1E	ISO-4730 ^[29]
10,53	<i>α-Pinene</i>	80-56-8	6,89	7,79	5,62	1 a 6
15,32	<i>o-Cymene*</i>	527-84-4	8,86	15,41	8,14	0,5 a 8%
15,6	<i>D-Limonene</i>	5989-27-5	4,45	4,14	3,03	0 a 1,5
15,83	<i>1,8-Cineol</i>	470-82-6	5,84	6,06	7,32	Traço a 15
17,59	<i>γ-Terpinene</i>	99-85-4	28,16	24,68	24,21	10 a 28
19,65	<i>Terpinolene</i>	586-62-9	4,08	4,08	3,67	1,5 a 5
28,44	<i>Terpinen-4-ol</i>	20126-76-5	42,72	37,84	48,01	30 a 48

***isômero *p*-Cymene**

Conforme preconizado na ISO-4730^[29], o marcador do OEM é o *terpinen-4-ol*, da classe dos terpenos, deve apresentar um teor mínimo de 30%. Este teor foi obtido em todas as amostras analisadas. O segundo componente majoritário do OEM é o γ -*Terpinene*, presente nas concentrações de 10% a 28%. Outro componente relevante é o *1,8-cineol*, que não deve estar em concentrações acima de 15%, este componente nestas condições é considerado irritante para a pele. Sevik *et al.*^[30] avaliaram a composição química do OEM em seu estudo e encontraram como componentes majoritários o α -*pinene* (21,64%), γ -*Terpinene* (21,09%), *terpinen-4-ol* (17,31%), *limonene* (9,37%) e *o*-*cymene* (6,54%). A **FIGURA 2** apresenta o perfil cromatográfico do OEM puro e após extraído das amostras após TEA.

FIGURA 2: Perfil cromatográfico do OEM puro e extraído das amostras após TEA.

Fonte: dados da pesquisa.

É possível verificar a presença do composto *o*-*cymene* nas três amostras do OEM. O *o*-*cymene* é um dos isômeros do *p*-*cymene*, que é um dos componentes do OEM padronizados pela ISO-4730^[29]. Devido à relação estrutural dentro de um mesmo grupo químico, os terpenos, os componentes do OEM são conhecidos por se converterem facilmente uns nos outros, por reações de oxidação, isomerização, ciclização ou desidrogenação, desencadeadas enzimaticamente ou quimicamente. Como os terpenos são voláteis e termolábeis, podem ser facilmente oxidados e hidrolisados, dependendo de sua respectiva estrutura^[9].

O armazenamento prolongado do OEM altera as concentrações de seus componentes, aumentando os níveis de *p-cymene* e diminuindo os níveis de *terpinene*. *α-terpineno*, *γ-terpinoleno* e *γ-terpinol* na degradação resultam em *terpinen-4-ol* por hidrólise e *p-cimeno* por oxidação. Pode-se perceber que, na amostra de OEM extraída do oleogel, houve um aumento na concentração de *o-cymene* e diminuição da concentração do *γ-terpinene*. A concentração de *p-cimeno*, que aumenta com a oxidação, é um bom indicador de degradação oxidativa do OEM^[11]. Para o OEM extraído da emulsão, pode-se perceber uma diminuição da concentração de *γ-terpinene* e um aumento na concentração de *terpinen-4-ol*, onde a possível hidrólise deste composto pode estar relacionada com a redução dos valores de pH observados nesta formulação durante o estudo de estabilidade acelerada.

Conclusão

Pode-se concluir que foi possível incorporar o OEM em diferentes formas farmacêuticas semissólidas para uso tópico, porém a submissão das formulações aos testes de estabilidade acelerada e estabilidade preliminar por ciclo gela-degela alteraram significativamente as características organolépticas e o pH da emulsão, que devido a sua alta concentração de fase aquosa favoreceu também o processo de hidrólise do OEM, alterando sua composição. A identificação e quantificação dos componentes do OEM comprovam a qualidade do OEM utilizado no estudo que se apresentou de acordo com a ISO-4730 quando analisados por GC/MS. O método utilizado para extração do OEM das formulações após estudo de estabilidade acelerada foi eficaz e capaz de recuperar o OEM. Os resultados obtidos mostraram-se promissores para o desenvolvimento de formas farmacêuticas semissólidas utilizando matérias-primas de origem natural ou orgânica certificada, de forma minimalista, com a incorporação do OEM.

Referências

1. Fonseca-Santos B, Antonio Corrêa M, Chorilli M. Sustainability, natural and organic cosmetics: Consumer, products, efficacy, toxicological and regulatory considerations. **Brazilian J Pharm Sci**. 2015; 51(1): 17-26. [<https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100002>].
2. Instituto Biodinâmico Certificações. **Diretrizes orgânico e natural para produtos cosméticos e higiene pessoal e ingredientes certificados como natural e orgânico**. 6ª ed. 52p. Disponível em: [https://www.ibd.com.br/wp-content/uploads/2019/10/8_1_2_C_Diretrizes_IBD_Cosmeticos_17102019_V.pdf]. Acesso em: 22 nov. 2020.
3. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC). **Cosméticos verdes devem crescer 10% nos próximos anos**. 2019. Disponível em: [<https://abihpec.org.br/cosmeticos-verdes-devem-crescer-10-nos-proximos-anos/>]. Acesso em: 22 nov. 2020.
4. Souza RP, Holanda JNP, Sousa LRB, Oliveira D, Souza DCP, Sousa RWR. Pharmacotechnical development and quality control of a cryotherapy gel based on ginger extract, menthol and caffeine. **RSD**. 2020Apr.19; 9(6): e110963513. [<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i6.3513>].
5. Lyrio ES, Ferreira GG, Zuqui SN, Silva AG. Plant resources in biocosmetic: a new concept on beauty, health, and sustainability. **Nat line**. 2011; 9: 47-51. [http://www.naturezonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/10_lyrioesetal_4751.pdf].
6. Morais SMDE, Cunha FA, Solon E, Cavalcanti B. Perfil de sensibilidade de bactérias frente a óleos essenciais de algumas plantas do Nordeste do Brasil. **Infarma**. 2005; 17(3/4): 80-3. ISSN 2318-9312. [<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=285>]

7. Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. **Int J Dermatol**. 2013; 52(7): 784-90. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05654.x>].
8. Carvalho IT, Estevinho BN, Santos L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products - A review. **Int J Cosmet Sci**. 2016; 38(2): 109-19. [<https://doi.org/10.1111/ics.12232>]
9. Yadav E, Kumar S, Mahant S, Khatkar S, Rao R. Tea tree oil: a promising essential oil. **J Essent Oil Res**. 2017; 29(3): 201-13. [<http://dx.doi.org/10.1080/10412905.2016.1232665>]
10. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. **Clin Microbiol Rev**. 2006; 19(1): 50-62. [<https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.50-62.2006>].
11. Vieira TR, Barbosa LCA, Maltha CRA, Paula VF, Nascimento EA. Constituintes químicos de *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae). **Quim Nova**. 2004; 27(4): 536-9. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000400004>].
12. Kale SN, Deore SL. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: A review. **Syst Rev Pharm**. 2016; 8(1): 39-47. [<https://www.sysrevpharm.org/articles/emulsion-micro-emulsion-and-nano-emulsion-a-review.pdf>].
13. Andrade FF. **Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O/A à base de óleo de andiroba e éster fosfórico**. 151p. Ribeirão Preto; 2008. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade de São Paulo (USP). [<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-02102008-163152/pt-br.php>].
14. Nesseem DI. Formulation and evaluation of itraconazole via liquid crystal for topical delivery system. **J Pharm Biomed Anal**. 2001; 26(3): 387-99. [[https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(01\)00414-9](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(01)00414-9)].
15. Kasparaviciene G, Kalveniene Z, Pavilionis A, Marksiene R, Dauksiene J, Bernatoniene J. Formulation and Characterization of Potential Antifungal Oleogel with Essential Oil of Thyme. **Evidence-based Compl Altern Med**. 2018; 2018. [<https://doi.org/10.1155/2018/9431819>].
16. Patel AR, Schatteman D, Vos WH, Lesaffer A, Dewettinck K. Preparation and rheological characterization of shellac oleogels and oleogel-based emulsions. **J Colloid Interface Sci**. 2013; 411(2013): 114-21. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2013.08.039>].
17. Martins AJ, Silva P, Maciel F, Pastrana LM, Cunha RL, Cerqueira MA *et al*. Hybrid gels: Influence of oleogel/hydrogel ratio on rheological and textural properties. **Food Res Int**. 2019; 116(October): 1298-305. [<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.019>].
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1ª ed. Brasília: ANVISA, 2004, 52p. [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>].
19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª ed. Brasília. 2010; vol. 2. 546p. [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/8000json-file-1>].
20. Camargo MFP de. **Desenvolvimento de nanoemulsões à base de óleo de maracujá (*Passiflora edulis*) e óleo essencial de lavanda (*Lavandula officinalis*) e avaliação da atividade anti-inflamatória tópica**. 119p. Ribeirão Preto; 2008. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto; 2008. [<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-06062008-164634/pt-br.php>].
21. Martini E. **Nanoemulsões catiônicas como sistemas de liberação de oligonucleotídeos: formulação e caracterização físico-química**. 114p. Porto Alegre; 2005. Dissertação de Mestrado

[Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [\[https://lume.ufrgs.br/handle/10183/7360\]](https://lume.ufrgs.br/handle/10183/7360).

22. Masmoudi H, Dréau Y Le, Piccerelle P, Kister J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. **Int J Pharm.** 2005; 289(1-2): 117-31. [\[https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.10.020\]](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.10.020).

23. Flores FC, Ribeiro RF, Ourique AF, Rolim CMB, Bona SC, Pohlmann AR *et al.* Nanostructured systems containing an essential oil: Protection against volatilization. **Quim Nova.** 2011; 34(6): 968-72. [\[https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000600010\]](https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000600010).

24. Paines TC, Lima JA, Weber J, Flores FC, Silva CDB. Desenvolvimento tecnológico de hidrogéis a partir de nanoemulsão contendo clotrimazol em associação com o óleo de melaleuca. **Ciênc Nat.** 2016; 37: 106. [\[https://doi.org/10.5902/2179-460X19738\]](https://doi.org/10.5902/2179-460X19738).

25. Franzol A, Rezende MC. Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico. **Polímeros.** 2015; 25: 1-9. [\[https://doi.org/10.1590/0104-1428.1669\]](https://doi.org/10.1590/0104-1428.1669).

26. Cotrim ACM. **Correlação entre a estabilidade termodinâmica e o comportamento reológico em materiais microemulsionados.** 74p. Barra do Garças. 2015. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais] - Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Barra do Garças. 2015. [\[https://ri.ufmt.br/handle/1/1451?locale=pt_BR\]](https://ri.ufmt.br/handle/1/1451?locale=pt_BR).

27. Forero-Doria O, García MF, Vergara CE, Guzman L. Thermal analysis and antioxidant activity of oil extracted from pulp of ripe avocados. **J Therm Anal Calorim.** 2017; 130(2): 959-66. [\[https://doi.org/10.1007/s10973-017-6488-9\]](https://doi.org/10.1007/s10973-017-6488-9).

28. Engenharia das Essências. Spectrastat. Disponível em: [\[https://engenhariadasessencias.com.br/loja/materias-primas/100-conservante-preservative-free-spectrastat.html\]](https://engenhariadasessencias.com.br/loja/materias-primas/100-conservante-preservative-free-spectrastat.html). Acesso em: 7 Jun. 2020.

29. International Organization for Standardization (ISO). **ISO 4730:2004, Oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type (tea tree oil).** Geneva, Switzerland; 1996. [\[https://www.iso.org/standard/37033.html\]](https://www.iso.org/standard/37033.html).

30. Sevik R, Akarca G, Kilinc M, Ascioğlu Ç. Chemical composition of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) (Maiden & Betche) cheel essential oil and its antifungal effect on foodborne molds isolated from meat products. **J Essent Oil Bear Plants.** 2021; 24(3): 561-70. [\[https://doi.org/10.1080/0972060X.2021.1942232\]](https://doi.org/10.1080/0972060X.2021.1942232).

Histórico do artigo | Submissão: 11/10/2021 | **Aceite:** 28/04/2022 | **Publicação:** 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Leão J, Klafke AT, Soares J. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações fitocosméticas de uso tópico contendo óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia* Cheel. Myrtaceae). **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 443-455. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1352>>. 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.



Efeito alelopático de extratos de *Crotalaria* e Milheto em sementes de tomate

Allelopathic effect of *Crotalaria* and Millet extracts in tomato seeds

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1402>

Arruda, Aline Glecia Moreira de¹; Silva, Vanessa Neumann^{1*}.

¹Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Chapecó. Rodovia SC 459 km 02, Fronteira Sul, CEP 89802-112, Chapecó, SC, Brasil.

*Correspondência: vanessa.neumann@uffs.edu.br.

Resumo

O objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos de extratos produzidos com diferentes partes de *Crotalaria* e Milheto em diferentes concentrações, na germinação e crescimento de plântulas de tomate. Para elaboração dos extratos foram utilizadas: raízes, folhas e inflorescências, separadamente. As concentrações utilizadas foram: 0, 25, 50 e 100%. As variáveis analisadas foram: germinação (porcentagem e índice de velocidade), comprimento e massa seca de plântulas (raízes e parte aérea). Os resultados foram submetidos a análises de variância, comparação de médias e de regressão. Os extratos de *Crotalaria* e Milheto, separadamente, exercem efeitos alelopáticos em sementes de tomate. Extratos de raízes e de folhas de *Crotalaria* reduzem a germinação e a massa seca de parte aérea de plântulas de tomate, respectivamente. Não há diferença em relação aos efeitos gerados por extratos de plantas de Milheto elaborados a partir de raízes, folhas ou inflorescências para as variáveis: germinação, comprimento de raízes, e massa seca de plântulas. Há relação direta entre o aumento da concentração dos extratos, independentemente da parte da planta utilizada, e a redução da germinação e do crescimento de plântulas (Extrato de *Crotalaria*) e do índice de velocidade de germinação e do crescimento de plântulas (Extrato de milho) de tomate.

Palavras-chave: Alelopatia. Germinação. *Crotalaria breviflora*. *Pennisetum americanum*. *Solanum lycopersicum*.

Abstract

The objective of this work was to evaluate the effects of extracts produced with different parts of *Crotalaria* and Millet at different concentrations on germination and growth of tomato seedlings. For the preparation of extracts were used: roots, leaves and inflorescences, separately. The concentrations used were: 0, 25, 50 and 100%. The variables analyzed were: germination (percentage and speed index), seedling length and dry mass (roots and shoots). The results were subjected to analysis of variance, comparison of means, and regression. *Crotalaria* and millet extracts, separately, exert allelopathic effects on tomato seeds. *Crotalaria* root and leaf extracts reduce germination and shoot dry mass of tomato seedlings, respectively. There are no differences regarding the effects generated by extracts of millet plants made from roots, leaves or

inflorescences for the variables germination, root length, and seedling dry mass. There is a direct relationship between the increase in the concentration of extracts, regardless of the part of the plant used, and the reduction in germination and seedling growth (*Crotalaria breviflora* extract) and the germination speed index and seedling growth (millet extract) of tomato.

Keywords: Allelopathy. Germination. *Crotalaria breviflora*. *Pennisetum americanum*. *Solanum lycopersicum*.

Introdução

O uso de métodos menos agressivos ao meio ambiente na agricultura tem sido uma demanda frequente, especialmente nos últimos anos, em função da maior conscientização, de forma geral, da sociedade. O tomate está entre as hortaliças de maior consumo e produção no Brasil, sendo necessária a realização de pesquisas que gerem conhecimento para sistemas de produção mais sustentáveis para essa espécie.

Neste contexto, surgiu o sistema de plantio direto de hortaliças, como uma proposta de produção de alimentos seguros, com menor impacto ambiental. Uma das premissas desse sistema é o uso de plantas de cobertura, que traz inúmeras vantagens, para o solo, e até mesmo para o conforto térmico das plantas cultivadas^[1]. Entretanto, várias espécies utilizadas como plantas de cobertura podem produzir compostos alelopáticos, que podem prejudicar a germinação e o desenvolvimento de plantas cultivadas.

Vários estudos já foram realizados, no âmbito de verificar os efeitos alelopáticos de diversas espécies de plantas de cobertura sobre plantas espontâneas, com intuito de se obter novas formas de controle, sem necessidade do uso de herbicidas químicos. Contudo, são poucos estudos realizados nas condições brasileiras a respeito do efeito dos extratos de plantas de cobertura sobre espécies cultivadas, especialmente em relação a hortaliças.

Desta forma, é necessário realizar-se pesquisas a fim de verificar o potencial alelopático das espécies de cobertura em relação a espécies cultivadas, e obter-se conhecimento básico para se planejar o uso dessas espécies em sistemas de plantio direto de hortaliças.

Espécies recomendadas para uso como plantas de cobertura em sistemas de plantio direto, como a *Crotalaria* e o Milheto^[1], podem produzir compostos alelopáticos, afetando a germinação de sementes^[2,3]. Em sementes de hortaliças, de várias espécies, já foram observados efeitos alelopáticos de plantas de cobertura, com redução de 100% na germinação de sementes de tomate, as quais foram expostas a extratos de folhas de *Crotalaria juncea*^[2].

Outro aspecto que merece atenção é a parte da planta em que o composto com possível efeito alelopático é produzido. Podem ocorrer variações dependendo da espécie em questão. Em pesquisa realizada com *Crotalaria juncea* verificou-se que os extratos da parte aérea de plantas exibiram efeitos mais inibitórios do que os extratos da raiz, causando redução de germinação em sementes de alface (planta modelo-bioindicadora) e de plantas daninhas^[4].

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos alelopáticos de extratos aquosos produzidos com diferentes partes de *Crotalaria* e Milheto (separadamente) e em diferentes concentrações, na germinação e crescimento de plântulas de tomate.

Materiais e Métodos

A pesquisa foi realizada em laboratório. Foram utilizadas sementes de tomate da Cultivar Rio Grande. O delineamento adotado, em cada experimento, foi o inteiramente casualizado (DIC), com esquema fatorial 3x4 (partes da planta x concentrações do extrato), com 4 repetições; utilizaram-se plantas de *Crotalaria* e de milho para a elaboração dos extratos.

Para elaboração dos extratos, de milho e crotalaria, foram utilizadas partes das plantas: raízes, folhas e inflorescências, separadamente. As plantas foram colhidas na fase de floração e congeladas; 90 dias depois o material foi acondicionado em sacos de papel e levado para secar em estufa com circulação de ar forçada à temperatura de 65°C, até obter-se massa seca com peso estável; após, o material foi picado e triturado em liquidificador, para cada 100 g adicionou-se em 1000 mL de água destilada (solução 10% p/v a frio). A mistura ficou em repouso por um período de 4 horas à temperatura ambiente, no escuro (evitando a fotodegradação)^[5], sendo em seguida filtrada em filtro de pano obtendo-se o extrato de maior concentração (100%) o restante do extrato foi diluído em água destilada para obtenção das concentrações de 50 e 25%. Os extratos foram aplicados no papel de germinação, durante a realização dos testes. Após, foram mensuradas a germinação (primeira e segunda contagem, velocidade) e crescimento de plântulas (comprimento de raízes, de parte aérea, massa seca de raízes e de parte aérea), conforme descrição a seguir. **Teste de germinação:** quatro repetições de 50 sementes foram distribuídas em caixa plástica gerbox, sobre duas folhas de papel germitest previamente umedecidas com água destilada (controle) ou extrato, na proporção de 2,5 vezes o peso do papel seco, e submetidas à câmara de germinação regulada a 25°C. As avaliações foram realizadas aos cinco e 14 dias após a semeadura (DAS) de acordo com os critérios estabelecidos nas Regras para Análise de Sementes^[6]. **Índice de velocidade de germinação (IVG):** foi mensurado o número de sementes germinadas a cada dia e o cálculo por meio da fórmula proposta de Maguire^[7]. **Crescimento de plântulas:** foi mensurado comprimento de raízes e de parte aérea de plântulas, aos sete DAS, retirando-se 20 plântulas por repetição, aleatoriamente, do teste de germinação e mensuradas com régua graduada, sendo os resultados demonstrados em cm^[8]. **Massa seca de plântulas:** as mesmas plântulas utilizadas para medir comprimento foram separadas em raiz e parte aérea, após submetidas à secagem em estufa a 65 graus até obtenção de peso constante, e posteriormente pesadas em balança de precisão de 0,001 g^[9]. Todos os dados obtidos nos experimentos foram submetidos a análise de variância no programa Sisvar e quando esta foi significativa procedeu-se à análise de regressão e comparação de médias por meio do Teste de Tukey ($p < 0,05$), separadamente para cada planta de cobertura.

Resultados e Discussão

A germinação de sementes de tomate foi influenciada pelo tipo de extrato utilizado, com maior efeito alelopático do extrato de raízes de *Crotalaria*, comparativamente ao extrato de folhas (**TABELA 1**). Entretanto, não foram observadas diferenças entre os efeitos de extratos de folhas, raízes e inflorescências de *Crotalaria* para as variáveis comprimento de raízes, e de parte aérea e massa seca de parte aérea de plântulas (**TABELA 1**).

TABELA 1: Valores médios de germinação (G), comprimento de raízes (CR), comprimento de parte aérea (CPA) e massa seca de parte aérea (MSPA) de plântulas de tomate, em função da exposição das sementes a extratos de diferentes partes de plantas de *Crotalaria*.

Variável	Parte da planta			CV (%)
	Folhas	Inflorescências	Raízes	
G (%)	83,0 a	81,5 ab	80,4 b	2,5
CR (cm)	2,37 a	2,62 a	2,49 a	16,7
CPA (cm)	2,72 a	2,69 a	2,72 a	9,7
MSPA (g)	2,24 b	2,46 a	2,54 a	10,0

*Médias seguidas de mesma letra na linha não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Quanto ao efeito isolado do fator concentração de extrato de *Crotalaria*, observou-se redução da germinação e do crescimento de plântulas de tomate em todas as concentrações utilizadas, comparativamente a testemunha, com efeitos alelopáticos mais expressivos na concentração de 100%, com uma redução de aproximadamente 15% (**TABELA 2**).

TABELA 2: Valores médios de germinação (G), comprimento de raízes (CR), comprimento de parte aérea (CPA) e massa seca de parte aérea (MSPA) de plântulas de tomate, em função da exposição das sementes a extratos de plantas de *Crotalaria* com diferentes concentrações.

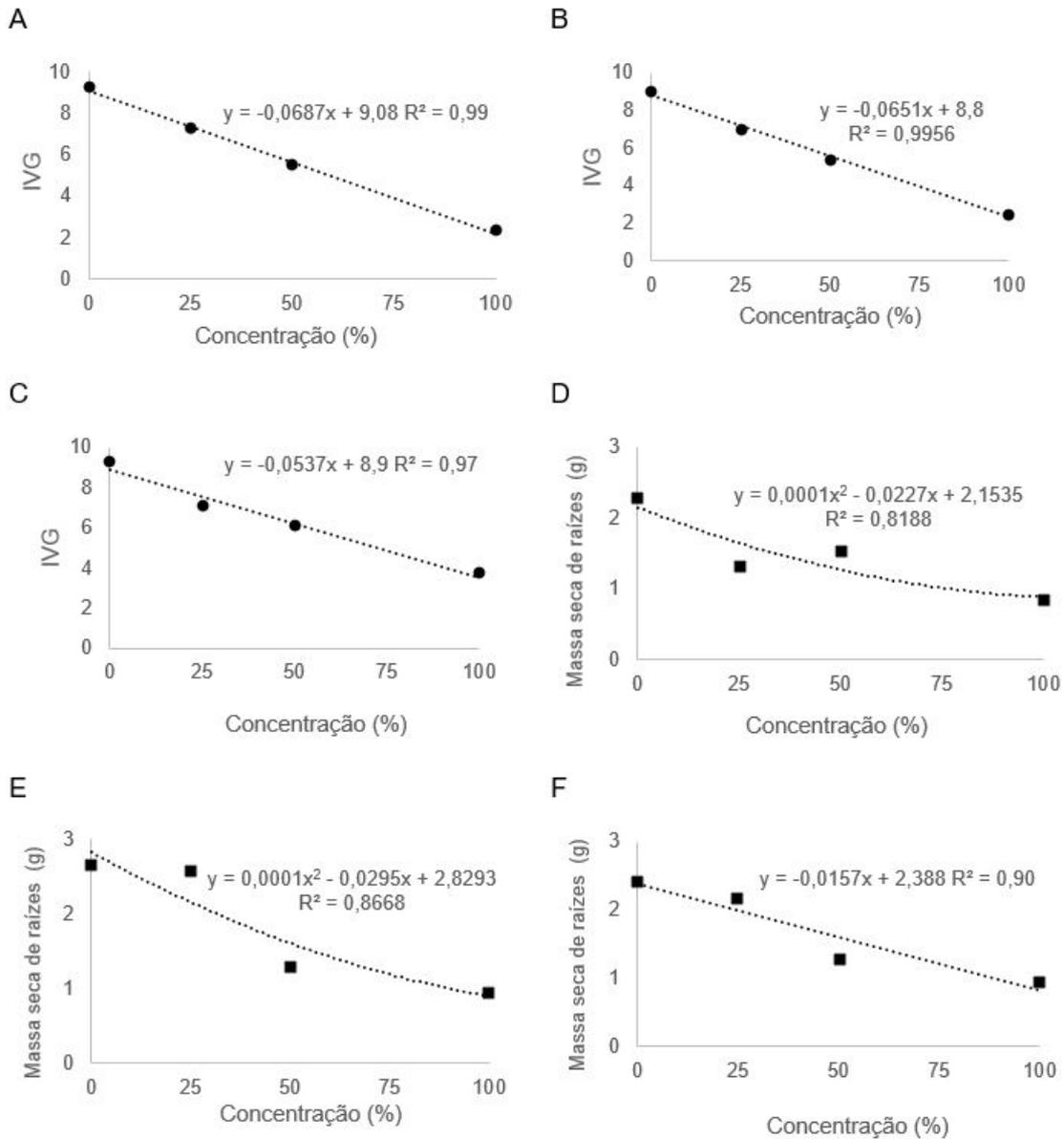
Variável	Concentração do extrato (%)				CV (%)
	0	25	50	100	
G (%)	90,3 a*	83,2 b	77,6 c	75,4 c	2,5
CR (cm)	3,57 a	2,77 b	1,91 c	1,73 c	16,7
CPA (cm)	3,60 a	2,99 b	2,27 c	2,0 c	9,7
MSPA (g)	3,5 a	3,1 b	1,8 b	1,2 c	10,0

*Médias seguidas de mesma letra na linha não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Para as variáveis, índice de velocidade de germinação e massa seca de raízes de plântulas, observou-se interação entre os fatores parte da planta utilizada para elaborar o extrato e concentração (**FIGURA 1**). De forma geral, à medida que se aumentou a concentração do extrato, houve redução linear da velocidade de germinação de sementes de tomate, assim como do acúmulo de massa seca nas raízes de plântulas, para os três tipos de extratos utilizados (raízes, folhas e inflorescências).

Efeitos alelopáticos de extrato de *Crotalaria*, influenciando negativamente a germinação, foram relatados na literatura para várias espécies como: pimentão, tomate e cebola^[2], alface^[9], milho^[10], entre outras. É possível que, com a maior concentração dos extratos de *Crotalaria*, tenha-se potencializado o efeito de compostos presentes na planta. Em pesquisa realizada com *Crotalaria juncea* constatou-se a presença de um composto consistente com o espectro para hidroxil-norleucina, um aminoácido não proteico fitotóxico, já relatado anteriormente em sementes dessa espécie, o qual pode ser o principal inibidor da germinação de sementes de outras espécies^[11]. A *Crotalaria* é uma espécie interessante para uso como planta de cobertura, contudo, pode apresentar alelopatia sobre espécies cultivadas, e o principal composto implicado nessa resposta é a Delta-Hidroxi Leucina^[12,13].

FIGURA 1: Valores médios de índice de velocidade de germinação (●), e massa seca de raízes (■) de sementes de tomate, em função da exposição a extratos de folhas (A,D), raízes (B,E) e inflorescências (C,F), e massa seca de raízes de plantas de *Crotalaria*, em diferentes concentrações.



Quanto aos efeitos dos extratos de Milheto, não foram observadas interações entre os fatores, para as variáveis: germinação, comprimento de raízes e massa seca de raízes e de parte aérea de plântulas de tomate. A parte da planta utilizada para preparo do extrato interferiu apenas na variável massa seca de raízes, com maior efeito inibitório do extrato de folhas (**TABELA 3**).

Em relação ao fator concentração do extrato, foi verificada redução de germinação e crescimento de plântulas de tomate, com maiores efeitos no extrato mais concentrado (**TABELA 4**).

TABELA 3: Valores médios de germinação (G), comprimento de raízes (CR), massa seca de raízes (MSR), e massa seca de parte aérea (MSPA) de plântulas de tomate, em função da exposição das sementes a extratos de diferentes partes de plantas de milheto.

Variável	Parte da planta			CV (%)
	Folhas	Inflorescências	Raízes	
G (%)	83,2 a*	81,5 a	81,7 a	
CR (cm)	2,73 a	2,64 a	2,77 a	9,9
MSR (g)	1,50 b	1,88 a	1,97 a	20,0
MSPA (g)	2,42 a	2,69 a	2,43 a	17,4

*Médias seguidas de mesma letra na linha não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

TABELA 4: Valores médios de germinação (G), comprimento de raízes (CR), massa seca de raízes (MSR), e massa seca de parte aérea (MSPA) de plântulas de tomate, em função da exposição das sementes a extratos de plantas de Milheto com diferentes concentrações.

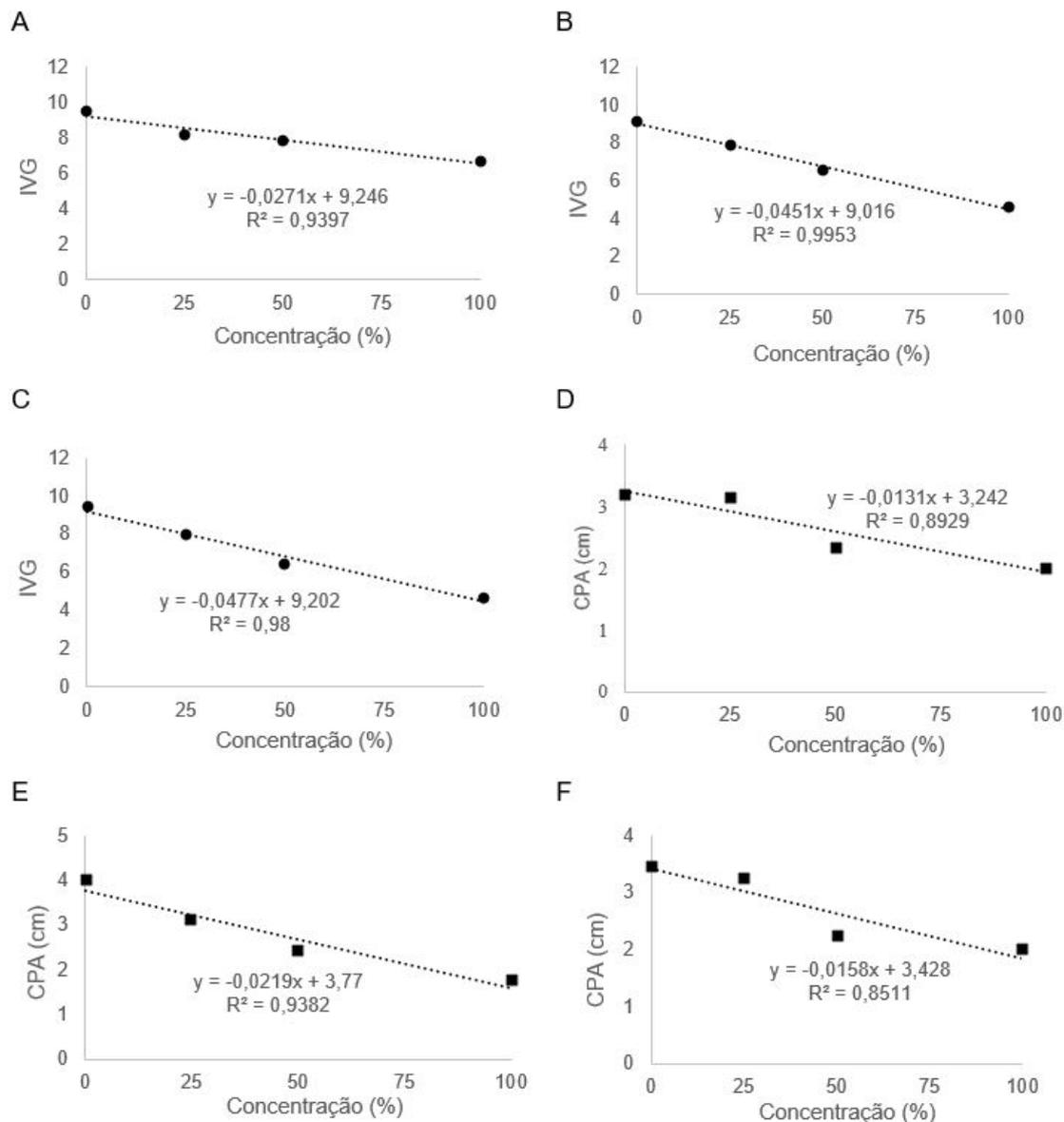
Variável	Concentração do extrato (%)				CV (%)
	0	25	50	100	
G (%)	91,7 a*	83,0 b	78,4 c	75,0 d	3,3
CR (cm)	3,6 a	3,0 b	2,3 c	1,9 d	9,9
MSR (g)	2,4 a	2,1 a	1,7 b	0,9 c	20,0
MSPA (g)	3,3 a	2,8 ab	2,5 b	1,5 c	17,5

*Médias seguidas de mesma letra na linha não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Para as variáveis, índice de velocidade de germinação e comprimento de parte aérea de plântulas, constatou-se interações entre os fatores. Para os três tipos de extratos avaliados, verificou-se redução linear do valor médio em função do aumento da concentração (**FIGURA 2**).

As respostas de redução de germinação e crescimento de plântulas observadas em função das maiores concentrações do extrato de milheto podem ter relação com a composição do extrato. É possível que sejam maiores as proporções de compostos fenólicos com efeito alelopático nos extratos mais concentrados. Em pesquisa realizada com plantas de milheto foram encontrados 10 tipos de compostos fenólicos; dentre as substâncias detectadas nos extratos estavam a Catequina e a Epicatequina, que foram considerados os principais flavonoides extraíveis do milheto, e o ácido ferúlico, o principal composto fenólico ligado ao milheto^[14]. O ácido ferúlico é relatado na literatura como um composto inibidor de germinação e crescimento de plântulas. Em sementes de milho durante a germinação foi observada a redução da atividade de enzimas hidrolíticas, e por consequência redução do crescimento das raízes de plântulas, refletindo assim o mecanismo de ação desse composto como um inibidor natural^[15].

FIGURA 2: Valores médios de índice de velocidade de germinação (IVG), e comprimento de parte aérea de plântulas (CPA) de tomate, em função da exposição de sementes a extratos de folhas (A, D), raízes (B, E) e inflorescências (C, F), e massa seca de raízes de plantas de Milheto, em diferentes concentrações.



Conclusão

Os extratos aquosos de *Crotalaria* e Milheto, separadamente, exercem efeitos alelopáticos na germinação e crescimento de plântulas de tomate. Extrato de raízes e de folhas de *Crotalaria* reduzem a germinação e a massa seca de parte aérea de plântulas de tomate, respectivamente.

Não há diferenças em relação aos efeitos alelopáticos gerados por extratos de plantas de Milheto elaborados a partir de raízes, folhas ou inflorescências para as variáveis: germinação, comprimento de raízes, e massa seca de plântulas. Há relação direta entre o aumento da concentração do extrato de Milheto, independentemente da parte da planta utilizada, e a redução da germinação e do crescimento de plântulas

(Extrato de *Crotalaria*) e do índice de velocidade de germinação e do crescimento de plântulas (Extrato de milheto) de tomate.

Referências

1. Madeira NR, Lima CEP, Castro e Melo RA, Fontenelle MR, Silva J, Michereff Filho M *et al.* **Cultivo do tomateiro em Sistema de Plantio Direto de Hortaliças (SPDH)**. Brasília: Embrapa. Circular técnica número 168. 2019. 30p. Disponível em: [<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/201211/1/CT-168-22-08-2019-1.pdf>].
2. Skinner EM, Diaz-Peres JC, Phatak SC, Schomberg HH, Vencill W. Allelopathic effects of sunn hemp (*Crotalaria juncea* L.) on germination of vegetables and weeds. **HortScience**. 2012; 47(1): 138-142. [<https://doi.org/10.21273/HORTSCI.47.1.138>].
3. Radouane L, Rhim T. Allelopathic interaction of pepper (*Capsicum annuum*) and pearl millet (*Pennisetum glaucum*) intercropped. **Int J Environ**. 2014; 3(1): 32-40. [<https://doi.org/10.3126/ije.v3i1.9940>].
4. Bundit A, Ostlie M, Prom-U-Thai C. Sunn hemp (*Crotalaria juncea*) weed suppression and allelopathy at different timings. **Biocontrol Sci Technol**. 2021; 31(7): 694-674. [<https://doi.org/10.1080/09583157.2021.1881446>].
5. Carvalho MAC, Yamashita OM, Silva AF. Cultivares de alface em diferentes ambientes de cultivo e adubos orgânicos no Norte Mato-grossense. **Rev Multitemas**. 2014; 45: 47-59. [<https://www.multitemas.ucdb.br/multitemas/article/view/232>].
6. Brasil, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Regras para análise de sementes**. 2009. Secretaria de Defesa Agropecuária. Brasília: MAPA/ACS. 395p. [https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/arquivos-publicacoes-insumos/2946_regras_analise_sementes.pdf].
7. Maguire JD. Speeds of germination-aid selection and evaluation for seedling emergence and vigor. **Crop Sci**. 1962; 2: 176-177. [<https://doi.org/10.2135/cropsci1962.0011183X000200020033x>]
8. Nakagawa J. **Testes de vigor baseados no desempenho das plântulas**. In: Krzyzanowski FC, Vieira RD, França Neto JB. (Ed.). Vigor de sementes: conceitos e testes. Londrina: ABRATES.1999. p.2.1-2.24.
9. Nunes JVD, Melo D, Nobrega LHP, Loures NTP, Sosa DEF. Atividade alelopática de extratos de plantas de cobertura sobre soja, pepino e alface. **Rev Caatinga**. 2014; 27(1): 122 -130. [https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/caatinga/article/view/2990/pdf_94].
10. Cruz-Silva CTA, Matiazzi EB, Pacheco PF, Nobrega LHP. Allelopathy of *Crotalaria juncea* L. aqueous extracts on germination and initial development of maize. **Idesia**. 2015; 33: 27-32. [<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-34292015000100003>].
11. Javaid MM, Bhan M, Johnson JV, Rathinasabapathi B, Chase C. Biological and chemical characterizations of allelopathic potential of diverse accessions of the cover crop Sunn Hemp. **J Am Soc Hortic Sci**. 2021; 140(6): 532-541. [<https://doi.org/10.21273/JASHS.140.6.532>].
12. Besançon BT, Wasacz MH, Heckman JR. Weed Suppression, Nitrogen Availability, and Cabbage Production Following Sunn Hemp or Sorghum-sudangrass. **Horttechnology**. 2021; 31(4): 439-447. [<https://doi.org/10.21273/HORTTECH04811-21>].
13. Pilbeam DJ, Bell EA. A reappraisal of the free amino acids in seeds of *Crotalaria juncea* (Leguminosae). **Phytochemistry**. 1979; 18(2): 320-321. [[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(79\)80081-3](https://doi.org/10.1016/0031-9422(79)80081-3)].

14. Xiang J, Apeah-Bah FB, Ndolo VU, Katundu MC, Beta T. Profile of phenolic compounds and antioxidant activity of finger millet varieties. **Food Chem.** 2019; 275(1): 361-368. [<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.120>].

15. Devi SR, Prasad MNR. Effect of ferulic acid on growth and hydrolytic enzyme activities of germinating maize seeds. **J Chem Ecol.** 1992; 17(11): 1981-1190. [<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00981921.pdf>].

Histórico do artigo | **Submissão:** 05/01/2022 | **Aceite:** 12/03/2022 | **Publicação:** 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Arruda AGM, Silva VN. Efeito alelopático de extratos de *Crotalaria* e Milheto em sementes de tomate. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 456-464. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1402>>. 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.



Fitoterápicos disponíveis na RENAME e aquisição pelo SUS: uma contribuição para análise da PNPMF

Herbal medicines available at RENAME and acquisition by SUS: a contribution to the PNPMF analysis

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1364>

Silva, Gabriella Guimarães e¹; Léda, Paulo Henrique de Oliveira²; Oliveira, Danilo Ribeiro de^{3*}.

¹Secretaria Municipal de Saúde de Itajubá, MG, Avenida Dr. Jerson Dias, 500, Estiva, CEP 37500-279, Itajubá, MG, Brasil.

²Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos. Avenida Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Centro de Ciências da Saúde - CCS. Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Bloco A2, sala 01, Fundão, CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: danilopharma@gmail.com.

Resumo

Em 2012, foi publicada a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e nela estão presentes doze fitoterápicos. O objetivo desse trabalho foi identificar e analisar a oferta de fitoterápicos da RENAME no âmbito do SUS. Foi desenvolvido um estudo exploratório-descritivo com abordagem quali-quantitativa, por levantamento de dados através do Banco de Preços em Saúde (BPS) e do site da ANVISA. Como resultados, verificou-se: 1- *Mikania glomerata* (guaco) foi o que mais apareceu no BPS como o fitoterápico mais comprado pelos municípios (89 registros); 2- municípios do estado do Paraná foram os que mais adquiriram os fitoterápicos (68 registros); 3- a modalidade de compra em destaque foi o pregão (93,0%), com predomínio de 95,0% de industrializados; 4 - 90,9% das empresas detentoras de registros válidos são nacionais e concentradas no Sul e Sudeste; 5- sobre as indicações terapêuticas, não há produtos com a finalidade para aliviar a ansiedade. Conclui-se que há fatores que dificultam a aquisição de fitoterápicos no SUS. O estudo trouxe reflexões importantes sobre oportunidades, desafios e dificuldades na implantação da fitoterapia no SUS por meio da RENAME.

Palavras-chave: Plantas Medicinais. Fitoterápicos. Sistema Único de Saúde. RENAME. ANVISA.

Abstract

In 2012, the List of Essential Medicines (RENAME) was published and it includes twelve herbal medicines. The objective of this work is to identify and analyze the supply of herbal medicines by RENAME within the scope of SUS. An exploratory-descriptive study with a quali-quantitative approach was developed with a survey of data through the Health Price Database (BPS) and the website of ANVISA. The results showed: 1- *Mikania glomerata* (guaco) was the one that most appeared in the BPS as the most purchased herbal medicine by the

municipalities (89 records); 2- municipalities in the state of Paraná were the ones that purchased the most herbal medicines (68 records); 3- the purchase modality highlighted was the trading session (93.0%), with a predominance of 95.0% of processed products; 4- 90.9% of companies holding valid registrations are national and concentrated in the South and Southeast; 5- regarding the therapeutic indications, there are no products with the purpose of alleviating anxiety. It is concluded that there are factors that hinder the acquisition of herbal medicines in SUS. However, this study brings important reflections on opportunities, challenges and difficulties in the implementation of herbal medicine in the SUS through RENAME.

Keywords: Herbal drugs. Herbal medicines. Health Unic System. RENAME. ANVISA.

Introdução

A utilização de plantas medicinais pela população mundial não é apenas crescente, mas presente em tradições de uso milenar, sendo complementar aos tratamentos biomédicos ou suprimindo a falta de recursos financeiros e tecnológicos, bem como sendo uma opção de cuidado à saúde. A inclusão de medicamentos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) foi motivada por movimentos populares, diretrizes de conferências nacionais de saúde e pela Organização Mundial de Saúde^[1].

A Relação Nacional de Medicamentos essenciais (RENAME) constitui-se em instrumento que contribui para a gestão de ações no âmbito da Assistência Farmacêutica no SUS, sendo atualizada periodicamente, a fim de promover o uso racional de medicamentos por intermédio de ações que disciplinem a prescrição, a dispensação e o consumo^[2].

Na última versão da RENAME estão elencados doze fitoterápicos^[3] que possuem evidências de segurança e eficácia. Estes fitoterápicos são obtidos da *Cynara scolymus* L. (alcachofra), *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira), *Aloe vera* (L.), Burm. f. (babosa), *Rhamnus purshiana* DC. (cáscara sagrada), *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira santa), *Mikania glomerata* Spreng. (guaco), *Harpagophytum procumbens* DC. (garra do diabo), *Mentha x piperita* L. (hortelã), *Glycine max* (L. Merr.) (soja), *Plantago ovata* Forssk (plantago), *Salix alba* L. (salgueiro) e *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) (unha de gato). Das espécies citadas, apenas *Mikania glomerata* e *Maytenus ilicifolia* são nativas do Brasil. Essa última teve seu nome botânico atualizado para *Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral^[4]. Plantas medicinais e fitoterápicos fazem parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) em que é definido um elenco do que será disponibilizado aos usuários do SUS, sendo regulamentado pelo artigo 537 da Portaria de Consolidação GM/MS n° 2/2017^[5] e pelo artigo 39 do título III do Anexo XXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS n° 6/2017^[6].

A adoção de relações de medicamentos essenciais, compostas por produtos selecionados, é uma das estratégias para seu uso racional e destinadas a satisfazer as necessidades sanitárias e prioritárias de uma população, e todos os esforços de desenvolvimento, regulação, produção, provisão e utilização devem ancorar-se nessas relações^[7]. Dessa forma, a inclusão de fitoterápicos na RENAME torna-se uma ferramenta importante para apoiar o uso de fitoterápicos na Atenção Primária à Saúde, ao possibilitar a pactuação e aquisição pelos três entes federativos: União, Estados e Municípios.

Para a aquisição de medicamentos no setor público é imprescindível respeitar os dispositivos legais. Denomina-se licitação o processo formal de aquisição executado por órgãos públicos, desenvolvido

conforme os preceitos estabelecidos para tal fim, com o objetivo de atender às necessidades das instituições quanto à compra de produtos, bens e serviços destinados ao processo produtivo. As licitações no Brasil estão regulamentadas pela Lei nº 8.666 de 21 de junho de 1993, atualizada pelas Leis nº 8.883 de 8 de junho de 1994 e 9.648 de 27 de maio de 1998^[8,9].

No SUS, as ações/programas com plantas medicinais e fitoterapia, distribuídas em todas as regiões do Brasil, ocorrem de maneira diferenciada, com relação aos produtos e serviços oferecidos e, principalmente, às espécies de plantas medicinais disponibilizadas, em virtude dos diferentes biomas e da necessidade de regionalização das ações de saúde^[10].

Em um estudo conduzido na rede de atenção básica no Estado de São Paulo, em 2017, verificou-se o crescimento da utilização de fitoterápicos, principalmente industrializados, após a publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Assim como em municípios com maior dimensão populacional e com indicadores sociais e econômicos foram mais favorecidos, sinalizando a necessidade de analisar a produção da indústria farmacêutica, bem como o interesse de gestores em implantar programas de fitoterapia e o comprometimento de prescritores, em prescrever fitoterápicos, entre outros fatores^[11].

Em outro estudo realizado no Paraná, pesquisadores analisaram o site do Ministério da Saúde e artigos científicos, objetivando revisar os fitoterápicos da RENAME, e observaram que esses medicamentos têm despertado cada vez mais interesse dos pesquisadores, principalmente por ser uma terapia complementar à medicina biomédica e ter uma boa aceitação pela população. Mas, destaca-se que é necessário que os profissionais da área saúde da atenção primária conheçam as indicações dos fitoterápicos da RENAME para que ocorram as prescrições e aumente a oferta desses serviços^[12].

Portanto, investigar a aquisição e oferta de medicamentos fitoterápicos da RENAME pode ser uma importante fonte de informação sobre os desafios e dificuldades de gestores de saúde no que tange à compra desses produtos, além de caracterizar o interesse de profissionais de saúde e usuários do SUS em aderir ao uso desses medicamentos. Outro aspecto importante é analisar a oferta de produtos registrados pela ANVISA e produção da indústria farmacêutica, a fim de compreender a demanda por esses produtos em serviços de saúde e concluir se é possível implantar programas de fitoterapia no SUS adquirindo fitoterápicos da RENAME. Em consequência desses fatos, esse estudo visou identificar e analisar a oferta de fitoterápicos da RENAME no âmbito do SUS, através dos dados obtidos da aquisição desses produtos por gestores municipais e estaduais.

Material e Método

Esse estudo foi classificado como exploratório-descritivo, com abordagem quali-quantitativa. Foi utilizada como ferramenta o Banco de Preços em Saúde (BPS), disponível no seguinte endereço eletrônico <<https://www.bps.saude.gov.br>>, com o objetivo de observar registros de fitoterápicos adquiridos pelos municípios. Outro levantamento realizado foi por meio do site da ANVISA, disponível no endereço eletrônico <<https://www.consultas.anvisa.gov.br>>, a fim de verificar fitoterápicos da RENAME registrados. A coleta de dados de ambos os sites foi feita entre abril de 2021 e junho de 2021.

O BPS é um sistema desenvolvido pelo Ministério da Saúde, em que os órgãos e instituições públicas ou privadas podem registrar, de forma voluntária, suas compras de medicamentos e produtos para a saúde e, dessa forma, disponibilizar esses dados para consultas^[13]. O acesso é gratuito e livre para qualquer pessoa que deseja consultá-lo. Criado em 1998, seu objetivo principal foi dar transparência e publicidade aos gastos públicos, bem como melhorar a gestão e a eficiência nos processos de compra. Para gestores, é fundamental a consulta, a fim de nortear estimativas de gastos, previsão orçamentária e, com isso, planejar melhor a alocação de recursos e ajustes de orçamento.

O BPS ainda funciona como instrumento de gestão e controle social utilizada por diversos órgãos. O sistema utiliza os códigos, as descrições e as unidades de fornecimento dos itens padronizados pela Unidade Catalogadora de Materiais do Catálogo de Materiais do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais do Governo Federal (CATMAT/SIASG). O CATMAT foi desenvolvido pelo Serviço Federal de Processamento de Dados (Serpro). Os códigos do CATMAT, também chamados de códigos BR, estão separados por classes de acordo com os tipos de materiais. Com isso, é facilitado o processo de inserção de compras e pesquisa de itens.

Para posterior análise dos dados, foram registradas em planilha Microsoft Excel® 2010 as seguintes variáveis coletadas no BPS: descrição do item; unidade de fornecimento; preço unitário; quantidade negociada; instituição compradora, fabricante e modalidade de compra. Destaca-se que o BPS é um sistema de alimentação voluntária e que os dados nele inseridos são de responsabilidade exclusiva de órgãos e instituições que o alimentam, e não representam a totalidade das compras realizadas no âmbito do SUS^[13].

A pesquisa no sítio eletrônico foi feita por meio do “Relatório Geral” após o cadastro no site e inserção do correio eletrônico da pesquisadora. As pesquisas de cada um dos 12 fitoterápicos da RENAME foram feitas marcando apenas o campo “item”. Em seguida, foi inserido o princípio ativo no campo “Descrição CATMAT” que, no caso do presente estudo, foram inseridos os dois primeiros nomes da nomenclatura botânica (gênero e epíteto específico) e os nomes populares. Foram consideradas apenas as formas farmacêuticas descritas na RENAME, de acordo com o **QUADRO 1**, para cada fitoterápico em estudo, e excluídas as formas farmacêuticas não descritas e aqueles em associação com outros princípios ativos.

Ao fazer a consulta para determinado princípio ativo, são verificados os registros, sendo apresentados dados do item (Código BR, descrição CATMAT, unidade de fornecimento, se é genérico); dados da compra (data da compra, modalidade da compra, data da inserção, tipo compra); dados do fabricante/fornecedor; dados da instituição (nome da instituição, município, UF); valores (quantidade de itens comprados, preço unitário, média ponderada). Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, podendo haver repetição de municípios que compraram determinado produto.

QUADRO 1: Nome botânico/popular, indicações e apresentações dos fitoterápicos disponíveis na RENAME 2020^[9].

Denominação genérica	Formas farmacêuticas	Indicações*
<i>Cynara scolymus</i> L. (Alcachofra)	Cápsula, comprimido, solução oral, tintura	Antidispéptico, antiflatulento, diurético. Auxiliar na prevenção da aterosclerose. Coadjuvante no tratamento de dislipidemia mista leve a moderada e como auxiliar nos sintomas da síndrome do intestino irritável.
<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi (Aroeira)	Gel vaginal, óvulo vaginal	Apresenta ação cicatrizante, anti-inflamatória e antisséptica tópica, para uso ginecológico.
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. (Babosa)	Creme, gel	Queimadura de primeiro e segundo grau, e como cicatrizante.
<i>Rhamnus purshiana</i> DC. (Cáscara sagrada)	Cápsula, tintura	Indicado para tratamento de curto prazo da constipação intestinal ocasional.
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa)	Cápsula, tintura, suspensão oral, emulsão oral	Antidispéptico, antiácido e protetor da mucosa gástrica.
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn (Garra-do-diabo)	Cápsula, comprimido, comprimido de liberação retardada	Alívio de dores articulares moderadas e lombalgia aguda.
<i>Mikania glomerata</i> Spreng. (Guaco)	Tintura, xarope, solução oral	Expectorante; broncodilatador
<i>Mentha x piperita</i> L. (Hortelã)	Cápsula	Tratamento da síndrome do cólon irritável. Apresenta ação antiflatulenta e antiespasmódica.
<i>Glycine max</i> (L.) Merr. (Isoflavona-de-soja)	Cápsula, comprimido	Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério, como ondas de calor e sudorese. Modulador seletivo de receptores estrogênicos.
<i>Plantago ovata</i> Forssk. (Plantago)	Pó para dispersão oral	Coadjuvante para casos de obstipação intestinal e tratamento do cólon irritável.
<i>Salix alba</i> L. (Salgueiro)	Comprimido, elixir, solução oral	Tratamento de dor lombar aguda. Apresenta ação anti-inflamatória.
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) (Unha-de gato)	Cápsula, comprimido, gel	Anti-inflamatório

Fonte: *Cadernos de Atenção Básica, nº 31^[10].

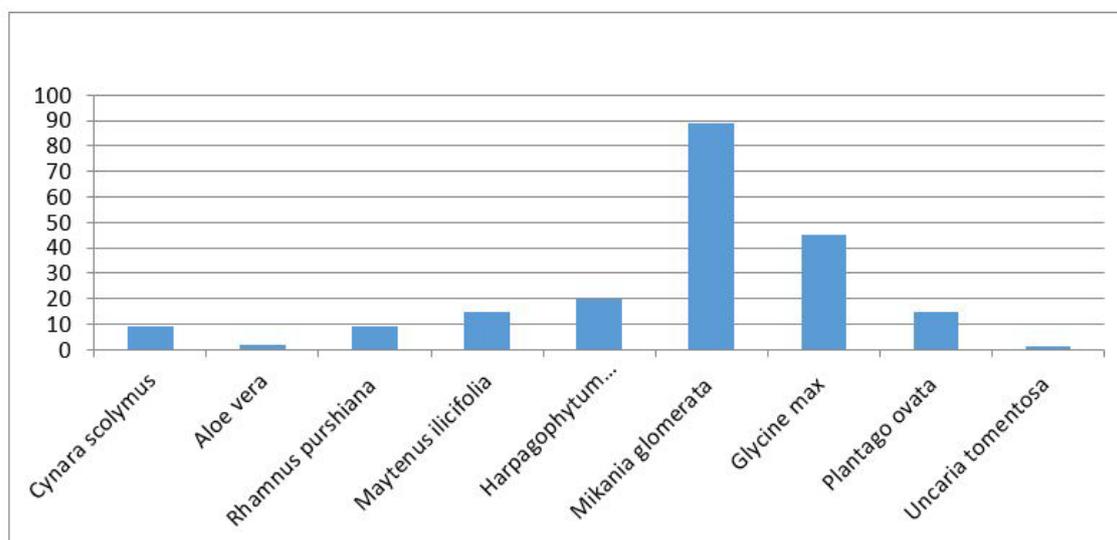
No site da ANVISA, direcionou-se a pesquisa em Assuntos, Medicamentos, Consulta a registro de medicamentos e, por fim, medicamentos registrados. No campo “Princípio ativo”, inseriu-se a nomenclatura botânica dos 12 fitoterápicos da RENAME, um por um, e assinalado “sim” para monodroga, a fim de excluir associações com outros princípios ativos. Com isso, verificou-se a situação dos fitoterápicos em resultados da consulta de produtos e foi organizado em planilha com as seguintes informações: nome consultado em princípio ativo, nome comercial, nome da empresa e a situação do registro (caduco/cancelado ou válido).

Resultados e Discussão

Ao fazer o levantamento dos registros de compras dos municípios pelo BPS, verificou-se inicialmente que os fitoterápicos mais citados (**FIGURA 1**) são *M. glomerata*, com 89 registros de compras pelos municípios incluindo extrato fluido, seguido de *G. max*, com 45 registros, *H. procumbens* (20 registros), *M. ilicifolia* (15 registros), *P. ovata* (15 registros), *C. scolymus* (9 registros), *R. purshiana* (9 registros), *A. vera* (2 registros) e *U. tomentosa* (1 registro). *Mentha x piperita* e *S. terebinthifolia* não apresentaram nenhum registro de

compra e para *Salix alba* foram encontrados 8 registros em associação com *Crataegus oxyacantha* e *Passiflora incarnata*.

FIGURA 1: Número de registros de compras de fitoterápicos realizados pelos municípios.



Fonte: autoria própria.

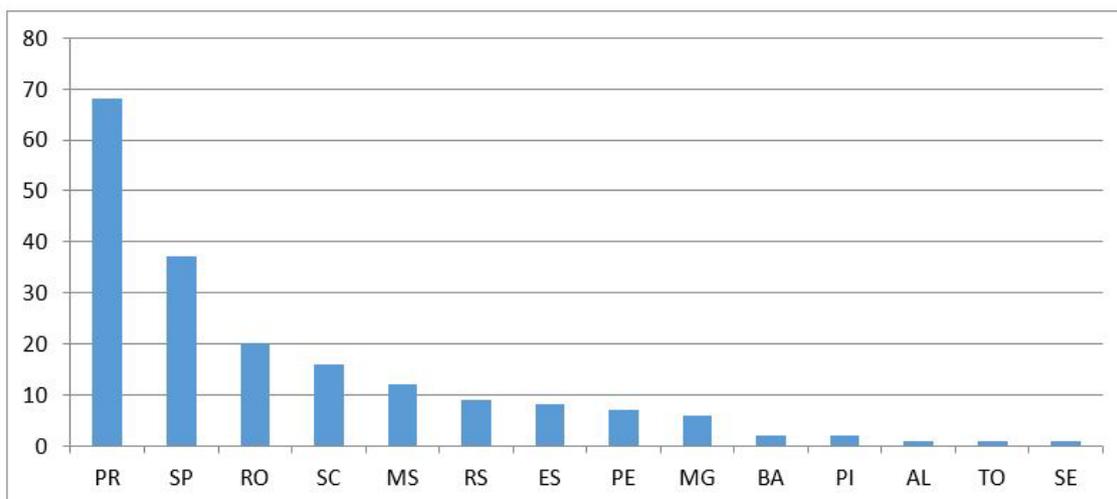
Para *C. scolymus* de 9 compras, 4 são do Laboratório Natulab e 4 compras foram realizadas na região Sul. Os dois registros de compra de *A. vera* foram, na forma manipulada, encontrados em Pernambuco e Paraná.

Em relação à *R. purshiana* houve aquisição de cápsula manipulada pelo Paraná. *M. ilicifolia* foi adquirida por vários Estados do Brasil (PR, ES, SC e RO), com destaque para o Paraná (10 registros de aquisições) e os seguintes fabricantes Herbarium, Natulab e Bionatus. O estado que mais adquiriu *H. procumbens* foi São Paulo (10 aquisições registradas). Outros estados também adquiriram, como MG, PR, PE, RS, SC, ES, MS.

O laboratório predominante nas aquisições foi a Apsen (13 registros). *M. glomerata*, tanto em xarope quanto em solução oral, foi o mais citado no BPS, com destaque para municípios do estado do Paraná (31 registros) e laboratório Natulab (54 registros). Os municípios do Paraná foram os que mais adquiriram *G. max*, com predomínio do laboratório Pharmascience. Os municípios dos estados do Paraná (5) e São Paulo (5) foram os que mais adquiriram *P. ovata* na forma de envelope, com destaque para 5 registros do produto manipulado.

E, por fim, o único registro de compra de *U. tomentosa* foi para o município de Florianópolis do laboratório Herbarium na forma de bisnaga. O Estado que mais adquiriu fitoterápicos e/ou alimentou o BPS foi o Paraná (68), seguido por São Paulo (37), Rondônia (20), Santa Catarina (16), Mato Grosso do Sul (12), Rio Grande do Sul (9), Espírito Santo (8), Pernambuco (7), Minas Gerais (6), Bahia e Piauí com 2 registros cada, e Alagoas, Tocantins e Sergipe com apenas 1 registro cada (**FIGURA 2**).

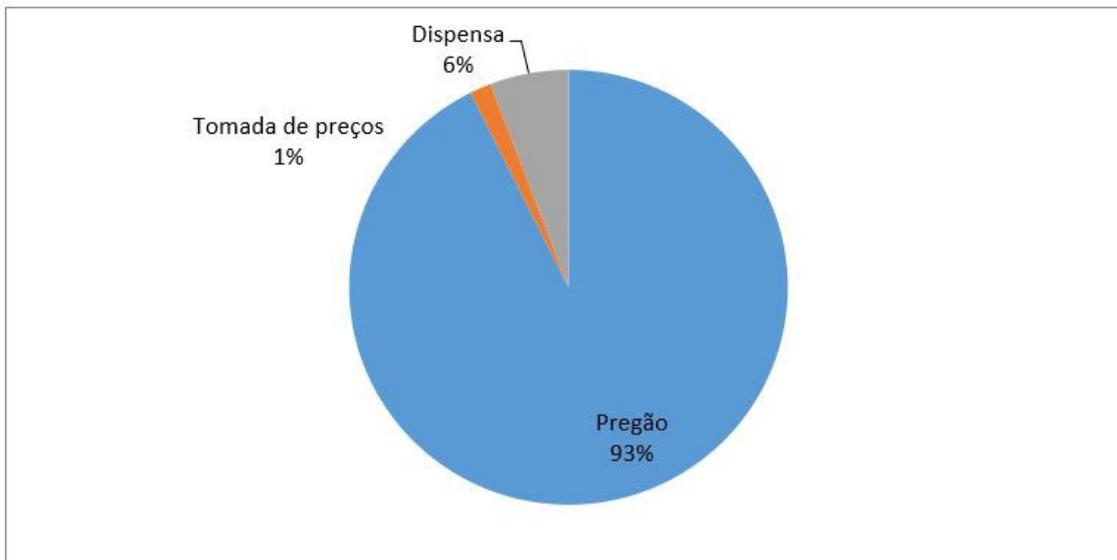
FIGURA 2: Número de registros de compras de fitoterápicos por estado brasileiro.



Fonte: autoria própria.

No que diz respeito à modalidade de compra, foi predominante o Pregão com 93%, seguida de dispensa (6%) e tomada de preços (1%) (**FIGURA 3**), tendo o predomínio de fitoterápicos industrializados (95%). Enquanto os manipulados ficaram com apenas 5%, tendo sido adquiridos produtos elaborados com as seguintes espécies: *P. ovata*, *A. vera*, *H. procumbens* e *R. purshiana*.

FIGURA 3: Modalidades de compra de fitoterápicos realizadas por municípios brasileiros.



Fonte: autoria própria.

Quanto à análise dos registros dos fitoterápicos presentes na RENAME, observou-se um total de 95 registros válidos no site da ANVISA (**TABELA 1**) considerando apenas substâncias simples e as formas farmacêuticas descritas na RENAME, como especificadas anteriormente no **QUADRO 1**.

TABELA 1: Registros válidos de fitoterápicos simples, considerando apenas as formas farmacêuticas constantes da RENAME 2020.

Espécie vegetal	Registros válidos
<i>Cynara scolymus</i> L.	16
<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi	2*
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	0
<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	3
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	7
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn	15
<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	28
<i>Mentha x piperita</i> L.	0
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	11
<i>Plantago ovata</i> Forssk.	7
<i>Salix alba</i> L.	2
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	4

Fonte: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> >.

*Consideradas apenas as formas farmacêuticas óvulo e gel vaginal.

Destaca-se pelo maior número de registros válidos *M. glomerata* (28 produtos), seguido pela *C. scolymus* (16) e *H. procumbens* (15). Para o princípio ativo *S. terebinthifolia* foram encontrados três registros válidos, sendo dois da marca Kronei® com as fórmulas farmacêuticas óvulo e gel vaginal. Para *A. vera* foram encontrados 9 registros, dos quais todos caducos/cancelados e nenhum registro válido apareceu para *Mentha x piperita* L. *S. alba* possui 2 registros válidos para Galenogal Elixir®, sendo que no total há 9 registros.

Outro ponto observado é que de 33 fabricantes que possuem registros válidos, 90,9% são nacionais (TABELA 2).

TABELA 2: As 5 principais empresas/indústrias nacionais de fitoterápicos por n° de registros com espécies vegetais da RENAME 2020.

Empresas	N° de registros	%
Herbarium Laboratório Botânico LTDA	11	11,6
Natulab Laboratório S.A	10	10,5
Kley Hertz Farmacêutica S.A	6	6,31
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	5	5,3
Bionatus Laboratório Botânico	5	5,3

Fonte: autoria própria.

O medicamento fitoterápico registrado que mais apareceu no site da ANVISA foi derivado do *M. glomerata*, convergindo com o estudo de Carvalho *et al.*^[14]. A maior quantidade de registros também justifica que esse fitoterápico é o mais adquirido pelos municípios. O grande consumo deve-se às propriedades broncodilatadora, antipirética, depurativa, tônica e antigripal das suas folhas, as quais são atribuídas às cumarinas.

Outro fator deve-se à grande popularidade dessa planta e os efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos disponíveis. Além disso, as doenças respiratórias são bem presentes no Brasil e no mundo, com destaque para a asma, ocupando o primeiro lugar na prevalência de doenças respiratórias crônicas^[14].

Na RENAME, há opções como *M. piperita* e *A. vera*, mas não se encontram produtos industrializados com essas plantas no site da ANVISA, mesmo que essas espécies tenham um registro simplificado^[14], provavelmente pela falta de demanda para o consumo, já que são plantas de fácil obtenção para o preparo de remédios em casa.

Os municípios que mais adquiriram fitoterápicos industrializados estão concentrados nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, como observado no estudo de Ribeiro^[16]. Os dados indicam que, após 2006, o crescimento dos programas de fitoterapia foi acompanhado pela opção por fitoterápicos industrializados, porém ficaram concentrados nas regiões Sul e Sudeste do país. No estado do Paraná, 79,9% das unidades de saúde possuem fitoterápicos industrializados, enquanto no estado de São Paulo esse mesmo índice foi de 68,1%^[17].

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^[18]. Porém, no levantamento do BPS, o estado de Rondônia apareceu com 20 registros de compras de fitoterápicos. No entanto, em 2015, não se registrou nenhum percentual de unidades de saúde disponibilizando fitoterápicos industrializados^[17]. Isso sugere que o crescimento ficou restrito a regiões mais desenvolvidas do país, em decorrência da disponibilização de mais recursos financeiros para essa ação e mais facilidade de acesso ao mercado industrial.

O ObservaPICS desenhou um novo mapa de serviços públicos responsáveis pela produção e dispensação de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no território nacional, a partir de registros do Ministério da Saúde e de consulta direta, por contato telefônico. Em consulta ao banco de dados, verificou-se a existência de apenas 24 municípios que realizam a dispensação de medicamentos fitoterápicos industrializados, com destaque para os municípios de Santa Catarina (8 municípios) e do estado de São Paulo (6 municípios)^[19]. A explicação para essa concentração nas regiões Sul e Sudeste, de aquisição de produtos industrializados, também pode ser devido à maior concentração de indústrias detentoras de registros de produtos fitoterápicos nessas regiões, também demonstrado por Castro e Léda^[18], com o estado de São Paulo liderando no número de indústrias farmacêuticas que contém registros de fitoterápicos na ANVISA (37%).

Em 2015, houve um aumento da concentração nos estados do Sul, com participação total de 26,9% e número de registros de produtos fitoterápicos por essas empresas de 37,7%, mas ainda com a liderança da região Sudeste, tanto em relação ao número de registros quanto no de empresas produtoras de fitoterápicos. Além disso, a partir de 2015, empresas presentes em estados do Nordeste, como Maranhão, Paraíba e Ceará, e na região Norte deixaram de possuir registros de fitoterápicos^[20], demonstrando que esse mercado precisa ser mais explorado no Brasil. Nessas regiões, observam-se outros modelos para distribuição de fitoterápicos, com a manipulação em farmácias vivas estruturadas nos municípios, visto que elas não exigem equipamentos e processos sofisticados, além de o fitoterápico manipulado ter baixo custo – algo de muita importância – por facilitar o acesso dos usuários ao medicamento, diferentemente dos medicamentos sintéticos, cujos insumos têm alto custo, refletindo no seu preço final^[21].

O medicamento fitoterápico industrializado tem o preço parecido com o dos medicamentos sintéticos, ou até maior, o que dificulta o acesso a ele^[21]. Como exemplo, temos o medicamento à base de *S. terebinthifolia* registrado na ANVISA, cujo valor é bem alto no mercado, pela falta de concorrência, dificultando a aquisição pelos serviços públicos e, assim, a preferência é pela aquisição de outras opções

de cremes ou géis para uso ginecológico ou pela forma manipulada. Além disso, o tamanho da empresa e os preços praticados possuem uma relação inversa, evidenciando que o aproveitamento das economias de escala é condição necessária para a redução de custos médios unitários e para o barateamento dos fitoterápicos, visto que grande parte das empresas citadas possui tamanho médio^[20]. Carvalho *et al.*^[14] relataram que o custo de medicamentos fitoterápicos não é controlado no Brasil, o que facilita a alta dos preços dos produtos e, por consequência, dificulta o acesso da população a esses produtos.

Em um estudo qualitativo de 2015, os resultados apontaram para fragilidades nos procedimentos de seleção, pelos municípios, de medicamentos a partir da utilização da RENAME. Foi identificadas barreiras, tais como: a falta de formalização dos serviços farmacêuticos em âmbito regional; dificuldades na elaboração e; manutenção de um comitê farmacêutico e terapêutico^[22]. Além disso, muitos profissionais de saúde desconhecem a existência de fitoterápicos padronizados nessas listas e não têm informações claras e científicas^[12].

Ao analisar as indicações dos produtos disponibilizados, foi observada a falta de plantas com indicações/ações para ansiedade, insônia, problemas vasculares, distúrbios circulatórios, sendo queixas derivadas de doenças prevalentes, como hipertensão arterial, depressão, doenças do coração e recorrentes na APS^[23]. Isso indica a necessidade de ampliar as opções de fitoterápicos disponíveis na RENAME, e em decorrência dessa relação deve conter um elenco de produtos necessários para a maioria das patologias prevalentes no país^[24].

Uma das propostas da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), órgão que assessora o Ministério da Saúde nas atualizações da RENAME, é a revisão de medicamentos com tradicionalidade de uso e com baixo interesse de mercado^[3], de forma que haja proposta da sociedade para inclusão de outros fitoterápicos com as indicações supracitadas. Nessa linha, sugere-se, por exemplo, a inclusão de fitoterápicos derivados da *Erythrina mulungu*, *Lippia alba*, *Passiflora* spp., *Ginkgo biloba* e *Aesculus hippocastanum*.

Outra observação, é que apenas 2 fitoterápicos da RENAME são derivados de espécies nativas. Isso pode ser explicado, por um lado, devido a maior parte dos dados científicos e etnofarmacológicos, que são publicados, serem de plantas não nativas, além de existirem dados mais consistentes de segurança e eficácia dessas plantas^[14]. Observa-se que a quantidade de registros válidos contendo nativas é bem menor, o que representa apenas 13,1% dos válidos^[18].

Não foi possível identificar, nas últimas décadas, ações governamentais concretas para o desenvolvimento da indústria nacional de fitoterápicos e validação da eficácia e segurança de espécies vegetais de interesse, principalmente para as espécies nativas. A última ação robusta nesse sentido foi o Programa de Pesquisas em Plantas Mediciniais da extinta CEME, da década de 1980, que serviu para alavancar pesquisas com espécies da biodiversidade brasileira e contribuiu na formação de pesquisadores, estruturando laboratórios em centros de pesquisa. A publicação da PNPMF indicava ações nessa área, mas pouco foi feito no aspecto de estímulo ao seguimento industrial após 15 anos de edição^[25].

Considerando que a presente pesquisa tratou apenas de fitoterápicos constantes da RENAME e substâncias simples, daí explica-se o número inferior de empresas encontrado na pesquisa através do banco de dados da ANVISA, que totalizou 33 empresas. Outro ponto a considerar na pesquisa, é que o

Herbarium Laboratório Botânico Ltda. possui o maior número de registros, o que está de acordo com a pesquisa de Hasenclever *et al.*^[20], o qual mostra uma nova configuração da indústria de plantas medicinais e fitoterápicos, concentrando em um menor número de empresas e com queda de número de registros de dois terços a partir de 2009. Essa situação é explicada pelo fato de que em 2008 e 2011 muitos dos licenciamentos de produtos foram negados pela ANVISA por falta de atendimento técnico aos requisitos sanitários ou pela falta de interesse de empresas na produção^[26]. 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. Além disso, os fitoterápicos são produzidos por indústrias farmacêuticas alopáticas que incluem os fitoterápicos como produtos secundários em sua atividade principal^[18].

A presente pesquisa demonstra que a quase totalidade das empresas é de origem nacional, apesar de Hansecler *et al.*^[20] relatarem dificuldades na produção de insumos, tanto por entraves no processo de acesso ao patrimônio genético, quanto por ausência de agricultores qualificados. Tais fatores também justificam o reduzido número de registros válidos para fitoterápicos. Além disso, observa-se que nenhuma empresa fornece produtos ao SUS e muitas desconhecem editais específicos para a área, indicando uma fragilidade da ação governamental para promover a utilização de fitoterápicos. Oliveira *et al.*^[25] relataram que o desenvolvimento de fitoterápicos no Brasil tem sido lento, com poucos exemplos de sucesso, faltando estruturação da cadeia de desenvolvimento, além de destacarem que as políticas públicas pouco contribuíram de fato para suprir essas carências e lacunas para o desenvolvimento de fitoterápicos, principalmente aqueles da biodiversidade brasileira.

Em um estudo de 2018, em Blumenau-SC, verificou-se que 96,2% dos profissionais de saúde acreditam no efeito terapêutico das plantas medicinais, mas não prescrevem. No entanto, 98,7% dos entrevistados concordam com a iniciativa de ofertar esta prática integrativa e complementar no SUS, após uma capacitação na área^[27]. Em outro estudo realizado no Pará, os autores demonstraram que 51,8% dos médicos já prescreveram plantas medicinais e fitoterápicos, e que 11,1% dos médicos já receberam treinamentos para prescrição de plantas medicinais e fitoterapia, sendo que 88,9% têm interesse em receber treinamento^[28]. Outro estudo realizado na Paraíba observou que 88,0% dos profissionais de saúde relataram que os conhecimentos que possuem não são suficientes para uma orientação e/ou prescrição adequada, indicando a necessidade de investimento em capacitações para implantar um programa efetivo^[29]. Uma pesquisa na cidade de São Paulo evidenciou que a capacitação resultou de forma positiva na aceitação e a aplicação da fitoterapia pelos profissionais de saúde^[30]. Esses achados corroboram com a tese de que há falta de capacitação em plantas medicinais, assim como ainda não se observam nas grades curriculares dos cursos da área da saúde disciplinas que contemplem fitoterapia, embora haja aumento na demanda por cursos na área, somado às evidências dos resultados positivos das capacitações e educação permanente.

Diante disso, prescritores não se sentem confortáveis em prescrever, contribuindo para a falta de motivos para a compra de fitoterápicos e, conseqüentemente, a falta de demanda para registrar produtos, além dos preços serem pouco atrativos ou competitivos.

Conclusão

O presente estudo considerou a análise da aquisição dos fitoterápicos disponíveis na RENAME como uma oportunidade de perceber os desafios e dificuldades na aquisição desse tipo de produto no SUS, o que também contribui para a avaliação e monitoramento das ações da PNPMF. Embora a inclusão dos fitoterápicos seja considerada uma consequência positiva da referida política, adquirir fitoterápicos da RENAME exige planejamento, monitoramento e avaliação dos custos e benefícios dessa ação. Em primeiro lugar, é preciso a pactuação e a contribuição financeira dos três entes federativos (municipal, estadual e federal) para obter autorização de compra. Após esse primeiro passo, é preciso definir, quais produtos serão adquiridos, os custos e a quantidade. Em paralelo, é preciso investir na qualificação dos prescritores e avaliar a adesão da população atendida pelo SUS local ao tratamento. Além disso, é comum observar o desabastecimento de medicamentos nos serviços de saúde, resultante de compras realizadas por meio de processos licitatórios e de recursos financeiros insuficientes ou limitados, culminando na descontinuidade da oferta aos usuários dos serviços. No caso dos fitoterápicos, a descontinuidade pode ser agravada diante dos poucos fornecedores e de seus preços, que podem ter baixa competitividade em relação a maior parte dos sintéticos, desestimulando a aquisição por parte dos gestores.

A presente pesquisa também aponta para a necessidade de ampliação dos fitoterápicos disponíveis na RENAME, e uma forma de realizá-la é sugerir que a CONITEC avalie a possibilidade de inclusão de fitoterápicos já existentes no mercado, a fim de ampliar a oferta de produtos para doenças ou distúrbios que possam ser tratados com fitoterápicos, por exemplo, como adjuvante no tratamento de doenças crônicas que, em geral, mostram-se efetivos e com efeitos colaterais mais reduzidos. Outra sugestão é que os municípios realizem a inclusão dos fitoterápicos nas Relações Municipais de Medicamentos, as denominadas REMUMEs, a fim de reduzir a complexidade técnica-operacional para adquiri-los, contribuindo para maior adesão dos municípios à PNPMF o que, por sua vez, pode ser uma forma de estímulo à expansão das empresas nacionais de fitoterápicos.

Referências

1. Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Rev Saúde Públ.** 2014; 48(3): 541-53. [<https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>].
2. Brasil. Ministério da Saúde. **Resolução nº 338**, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. In: Saúde Md, editor. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2004. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html].
3. Brasil. Ministério da Saúde. **Relação de Medicamentos Essenciais 2020**. In: Saúde Md, editor. Brasília. 2019. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf].
4. Biral L, Lombardi JA. Celastraceae in Flora do Brasil 2020. Rio de Janeiro: **Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, IPJBRJ.** 2020. [<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB605053>].
5. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação GM Nº 2**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. In: Saúde Md, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017sumarioteste.html].

6. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação GM nº 6**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência de recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. In: Saúde Md, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html].
7. Osorio-de-Castro CGS. **Rumo nebuloso para os medicamentos essenciais no Sistema Único de Saúde**. SciELO Public Health; 2017. [<https://doi.org/10.1590/0102-311X00151617>].
8. Brasil. **Lei nº 8.883** de 8 de junho de 1994. Altera os dispositivos da Lei 8.666, de 21 de junho de 1993, que regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União; 1994. [<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1994/lei-8883-8-junho-1994-372228-publicacaooriginal-1-pl.html>].
9. Brasil. **Lei n. 8.666**, de 21 de junho de 1993: Genesis; 1993.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica** (Cadernos de Atenção Básica n. 31). Brasília: Ministério da Saúde, 2012. [http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/miolo_CAP_31.pdf].
11. Caccia-Bava MdCGG, 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). **Ciênc Saúde Colet**. 2017; 22: 1651-9. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017225.16722015>].
12. Andrade SAL, Silva Tristão MI, Miguel MD, Dias JdFG, Gomes EC, Burci LM *et al*. Phytomedicines in the National List of Essential Medicines of Brazil. **Rev Cub PI Med**. 2017; 22(1): 1-8. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962017000100014&lng=en].
13. Brasil. Ministério da Saúde. **Manual de Consulta e Análise de Preços utilizando o Banco de Preços em Saúde (BPS)**. Brasília 2021. [<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>].
14. Carvalho ACB, Lana TN, Perfeito JPS, Silveira D. **The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines**. Journal of ethnopharmacology. 2018; 212: 29-35. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.040>].
15. World Health Organization. WHO. **Chronic respiratory diseases: asthma**. Geneva: World Health Organization. 2016. [<https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/qbd/summaries/diseases/asthma.pdf>].
16. Ribeiro LHL. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciênc Saúde Colet**. 2019; 24: 1733-42. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.15842017>].
17. Brasil. Ministério da Saúde. **Insumos e Medicamentos nas Unidades Básicas de Saúde**. Vol 2. 2015. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/retratos_atencao_basica_gestao_atencao_n2_v2.pdf].
18. 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: [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1123>] Acesso em: 14 set. 2021.
19. Carlessi PC. **Mapeamento da fitoterapia no SUS** [online]. 2021. [<http://observapics.fiocruz.br/repape/mapeamento-da-fitoterapia-no-sus/>].
20. Hasenclever L, Paranhos J, Costa CR, Cunha G, Vieira D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciênc Saúde Colet**. 2017; 22: 2559-69. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.29422016>].

21. Figueredo CAD, Gurgel IGD, Gurgel Junior GD. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. *Physis: Rev Saúde Colet.* 2014; 24: 381-400. [<https://doi.org/10.1590/S0103-73312014000200004>].
22. Magarinos-Torres R, Pepe VLE, Oliveira MA, Osorio-de-Castro CGS. Medicamentos essenciais e processo de seleção em práticas de gestão da Assistência Farmacêutica em estados e municípios brasileiros. *Ciênc Saúde Colet.* 2014; 19: 3859-68. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232014199.12162013>].
23. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. **Atenção primária à saúde e informações antropométricas.** 2019. [<https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101758>].
24. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916**, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos. 1998. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html].
25. Oliveira DR, Oliveira ACD, Marques LC. O estado regulatório dos fitoterápicos no Brasil: Um paralelo entre a legislação e o mercado farmacêutico (1995–2015). *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology) – Visa Deb.* 2016; 4(4): 139-48. [<https://doi.org/10.22239/2317-269X.00806>].
26. Perfeito JPS. **O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento.** Dissertação de Mestrado. 162f. Brasília. 2012. [Programa de pós-graduação em ciências da saúde] – Universidade de Brasília, UNB, Brasília. 2012. [<https://repositorio.unb.br/handle/10482/10429>].
27. Mattos G, Camargo A, Sousa CAd, Zeni ALB. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. *Ciênc Saúde Colet.* 2018; 23: 3735-44. [<https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>].
28. Santos SS, Léda P, de Oliveira DR. Plantas medicinais e fitoterapia em Oriximiná–Pará, Brasil: percepção e intenção de uso pelos profissionais do Sistema Único de Saúde (SUS). *VITTALLE - Rev Ciênc Saúde.* 2018; 30(1): 11-25. [<https://doi.org/10.14295/vittalle.v30i1.7357>].
29. Gadelha CS, Junior VMP, Bezerra KKS, Maracajá PB, Martins DS. Utilização de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais em diferentes segmentos da sociedade. *Rev Verde Agroecol Desenv Sust.* 2015; 10(3): 32. [<https://doi.org/10.18378/rvads.v10i3.3564>].
30. Haraguchi LMM, Sañudo A, Rodrigues E, Cervigni H, Carlini ELA. Impacto da Capacitação de Profissionais da Rede Pública de Saúde de São Paulo na Prática da Fitoterapia. *Rev Bras Educ Méd.* 2020; 44. [<https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.1-20190190>].

Histórico do artigo | **Submissão:** 02/11/2021 | **Aceite:** 03/02/2022 | **Publicação:** 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Silva GG, Léda PHO, Oliveira DR. Fitoterápicos disponíveis na RENAME e aquisição pelo SUS: uma contribuição para análise da PNPMF. *Rev Fitos.* Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 465-478. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1364>>. 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.



Impacto do consumo de *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) em ratos wistar alimentados com dieta de cafeteria

Impact of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) consumption on wistar rats fed a cafeteria diet

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1321>

Silva, Jéssica Priscila Zampieri da¹; Borges, Letícia Marcon¹; Piva, Pierre Augusto¹; Moreno, Gustavo Frederico¹; Silva, Fernanda Guimarães Drummond e^{2,3}; Netto, Flávia Maria²; Silva, Sóstenez Alexandre Vessaro¹; Bernardi, Daniela Miotto^{4*}.

¹Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG), Avenida das Torres, 500, Loteamento FAG, CEP 85806-095, Cascavel, PR, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Engenharia de Alimentos. Rua Monteiro Lobato, 80, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, CEP 13083862, Campinas, SP, Brasil.

³Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Rua Professor Paulo Magalhães Gomes, 122, Bauxita, CEP 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil.

⁴Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Rodovia Vitório Traiano, Km2, Água branca, CEP 85601-970, Francisco Beltrão, PR, Brasil.

*Correspondência: dani_miotto@yahoo.com.br.

Resumo

Melissa officinalis (Lamiaceae) é reconhecida por diferentes propriedades fitoterápicas e fisiológico-funcionais. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito dos extratos dessa espécie sobre parâmetros de crescimento, histologia hepática e exames bioquímicos de ratos wistar alimentados com dieta de cafeteria. Foram utilizados 32 animais, divididos em quatro grupos (n=8): C – grupo controle, alimentados com ração comercial e água; DC – grupo alimentado com dieta de cafeteria e água; DCMD – alimentados por dieta de cafeteria com 2% de *Melissa officinalis* e água; DCMI – alimentados com dieta de cafeteria e infusão com 10% de *Melissa officinalis*. Foram avaliados: consumo de ração diário, consumo de líquido diário, ganho de peso diário, conversão alimentar, peso dos órgãos, exames séricos de glicemia, colesterol, triglicerídeos, oxidação lipídica e atividade antioxidante. Os resultados mostraram que *Melissa officinalis* administrada na forma de infusão atuou sobre a redução do peso corporal dos animais e teve efeito protetor sobre o tecido hepático resultando em menor vacuolização citoplasmática. *Melissa officinalis* administrada na dieta promoveu efeito protetor sobre os níveis de glicemia sérica dos animais. Portanto, a *Melissa officinalis* apresenta potencial de uso como agente dietético e fitoterápico coadjuvante no tratamento de hiperglicemia, dislipidemias e estresse oxidativo.

Palavras-chave: Fitoterápicos. Alimentos funcionais. Dieta ocidental. Dietas hiperlipídicas.

Abstract

Melissa officinalis (Lamiaceae) is recognized for different phytotherapeutic and physiological-functional properties. The aim of this study was to evaluate the effect of *Melissa officinalis* on growth parameters, liver histology and biochemical tests of wistar rats fed a cafeteria diet. Thirty-two animals were used, divided into four groups (n=8): C - control group, fed with commercial feed and water; DC - group fed with cafeteria diet and water; DCMD - fed with cafeteria diet with 2% *Melissa officinalis* and water; DCMI - fed with cafeteria diet and 10% *Melissa officinalis* infusion. Daily feed intake, daily liquid consumption, daily weight gain, feed conversion, organ weights, and serum tests for glucose, cholesterol, triglycerides, lipid oxidation, and antioxidant activity were evaluated. Results showed that *Melissa officinalis* administered in infusion form acted on the reduction of the animals' body weight, on the decrease in the efficiency of the cafeteria diet to promote body weight gain and had a protective effect on the liver tissue producing less cytoplasmic vacuolization. *Melissa officinalis* administered in the diet promoted a protective effect on the serum glucose levels of the animals. Therefore, *Melissa officinalis* presents potential use as a dietary and phytotherapeutic agent.

Keywords: Phytotherapeutics. Functional foods. Western diet. Hyperlipidic diets.

Introdução

A alimentação da população ocidental tem sido apontada como um fator determinante para o desenvolvimento de doenças como a obesidade, diabetes, hipertensão, câncer, entre outras patologias. A dieta ocidental consiste no alto consumo de alimentos ricos em carboidratos e gorduras, mais especificamente açúcares simples, ácidos graxos saturados e gordura *trans*. Com o tempo, essa dieta provoca alteração na microbiota intestinal, favorecendo a obesidade, inflamação e resistência insulínica^[1,2].

Os alimentos funcionais que são definidos como aqueles que além de oferecer nutrientes básicos de uma dieta, ainda apresentam compostos bioativos que promovem benefícios adicionais para o funcionamento metabólico e fisiológico, principalmente atuando como um auxiliador na redução do risco de doenças crônicas^[3].

A fitoterapia é uma ciência que possui relação com os alimentos funcionais, uma vez que é uma área de conhecimento que utiliza os constituintes ativos de plantas ou derivados vegetais para um fim terapêutico. Esta prática é tão antiga quanto a civilização humana e, durante muito tempo foi a principal forma para a cura e tratamento de doenças^[4].

Melissa officinalis é um exemplo de fitoterápico e alimento funcional, sendo uma planta nativa do Oriente Médio e Mediterrâneo, pertencente à família das plantas Lamiaceae. Muitos efeitos fisiológico-funcionais foram associados à essa espécie na literatura, dentre os quais pode-se destacar: efeito antioxidante, sedativo, anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico, hipoglicemiante e ansiolítico. A planta apresenta muitos compostos bioativos, tais como: terpenos (monoterpenos, sesquiterpenos e triterpenos) e compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides e taninos). Os compostos ficam presentes no extrato aquoso de *Melissa officinalis*, podendo ser atribuídas muitas das propriedades funcionais fisiológicas^[5].

A dieta de cafeteria é um excelente modelo de dieta experimental que simula a dieta da população ocidental, rica em açúcares e gorduras, considerada hipercalórica, hiperglicídica e hiperlipídica, além de aumentar a possibilidade do desenvolvimento da obesidade e alterações glicêmicas^[6].

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da administração de *Melissa officinalis* sobre o crescimento, parâmetros bioquímicos e histologia hepática de ratos alimentados com dieta de cafeteria.

Materiais e Métodos

O experimento foi realizado de acordo com a legislação brasileira sobre o uso científico de animais^[1]. O procedimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (CEUA-FAG), com protocolo de aprovação de número 010/2016.

Foram utilizados 32 ratos (*Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar), machos, recém-desmamados (21 dias no início do experimento), obtidos do Biotério do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, (Cascavel, Paraná, Brasil). Durante o experimento os animais foram mantidos no mesmo biotério, porém em sala de experimentação, e ficaram em gaiolas individualizadas, com temperatura ambiente de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e com ciclo de 12 horas claro e 12 horas escuro. O experimento teve duração de 48 dias, sendo que durante todo este período os animais foram alimentados com dieta e líquidos *ad libidum*.

Os animais foram aleatorizados em quatro grupos experimentais, com 8 indivíduos, sendo: Grupo Controle (C), Grupo dieta de cafeteria (DC), Grupo dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* na dieta (DCMD) e grupo dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* na forma de infusão (DCMI). O grupo C consumiu dieta Comercial (Biobase) e os grupos DC, DCMD e DCMI consumiram dieta de cafeteria produzida conforme descrito por Champion *et al.*^[6]. Depois de formulada, a ração foi peletizada e seca em estufa de circulação de ar (ETHIK-FRANÇA) por um período de três dias, em temperatura de 50°C .

A *Melissa officinalis* foi adquirida por doação do Laboratório Yanten Ltda. (Mdiãneira, Paraná, Brasil). A desidratação foi realizada pela empresa, utilizando o seguinte procedimento: as folhas foram separadas do caule e colocadas lado a lado em um recipiente coberto por papel absorvente, cobertas com papel seda e colocadas em local seco e arejado, sem contato com poeira e sol, após quatro dias, as folhas foram viradas e deixadas nas mesmas condições por mais quatro dias, e quando estavam quebradiças ao toque eram consideradas prontas para serem trituradas. O grupo DCMD consumiu a planta desidratada incorporada na dieta, sendo utilizado um percentual de incorporação de 2%, e o grupo DCMI consumiu a planta na forma de infusão de *Melissa officinalis* como substituto à água. A infusão para o grupo DCMI foi preparada utilizando 1600 mL de água aquecida a 80°C e, posteriormente, acrescentado 160 g de planta inteira desidratada. Após a mistura das folhas na água, o recipiente era tampado e deixado em espera por 20 minutos, sendo, posteriormente, realizada a filtragem e resfriamento da infusão. Todos os dias, eram preparadas novas infusões para oferecer aos ratos.

Durante o experimento, a cada dois dias os animais eram monitorados em relação ao peso corporal, ingestão alimentar e consumo hídrico. As pesagens (dos animais e da ração) eram realizadas em balança eletrônica digital (Toledo, modelo 9094 - Brasil) e a medição da ingestão de água e infusão era realizada em proveta com escala graduada de cinco milímetros. Ao final, foi realizado o cálculo médio do consumo de ração diário (CRD), do consumo de líquido diário (CLD) e do ganho médio de peso diário (GPD). Também foi realizado o cálculo da conversão alimentar (CA) utilizando-se a fórmula a seguir: $CA = CRD/GPD$.

Finalizados os 48 dias de experimento, os animais foram eutanasiados sob supervisão de um médico veterinário e de acordo com as recomendações da Comissão de Ética em Experimentação Animal. Sendo

assim, os animais foram primeiramente anestesiados por inalação de isoflurano (Abbott, Brasil) e, posteriormente eutanasiados por decapitação, utilizando uma guilhotina. Foi realizada a coleta dos órgãos: fígado, baço, rins e coração, para isso cada animal foi posicionado em decúbito dorsal em mesa cirúrgica para o procedimento de incisão peitoral, logo os órgãos foram retirados das carcaças e pesados separadamente (em balança semianalítica Shimadzu- Japão), para obtenção da relação peso órgão/peso corporal dos animais, mediante a fórmula (peso do órgão x 100)/peso corporal.

Segmentos do fígado foram mantidos em frascos contendo 30 mL de paraformaldeído e acondicionados em geladeira a 4°C por 24 h. Em seguida, o fixador foi substituído por álcool 70% por 12 h que logo foi descartado e substituído novamente para eliminação de toda a solução de paraformaldeído^[8]. Os segmentos prosseguiram pelas etapas histológicas em série crescente de álcool (70%, 80%, 90%, 95% absoluto I, II e III), álcool-xilol, xilol I, xilol II e xilol III durante 5 min para desidratação e, posteriormente, a inclusão em parafina^[9]. O material incluído foi seccionado em micrótomo Olympus CUT4055, com espessura de 5µm. Os cortes foram fixados às lâminas, que foram submetidas ao xilol I, II e III, álcool-xilol, álcool absoluto I, II e III, 95%, 90%, 80% e 70%. As lâminas obtidas foram coradas pela técnica Hematoxilina e Eosina (HE)^[9] para análise geral da morfologia hepática. Todas as lâminas foram analisadas em um microscópio de luz Olympus CBA e foto micrografados em equipamento no laboratório de análises clínicas do Centro Universitário FAG.

Também foi realizada coleta de sangue dos animais, sendo que após a coleta o material foi centrifugado a 3000 rpm por 5 minutos em centrífuga (CELM, LS-3 plus-BRASIL). Parte do soro foi imediatamente utilizada para dosagem colorimétrica de glicose, colesterol e triglicerídeos utilizando kits comerciais (Kovalent®-Inglaterra).

A porção do soro não utilizada para as dosagens supracitadas foi armazenada em nitrogênio líquido até as dosagens de atividade antioxidante e de oxidação lipídica. A determinação da atividade antioxidante pelo poder de Redução do Ferro (FRAP) foi realizada de acordo com metodologia descrita por Benzie & Strain^[10], sendo os resultados expressos em uM de Trolox equivalente (TE) por mL de amostra (umol TE/mL). A análise de TBARS foi de acordo com a metodologia de Vyncke^[11], sendo os resultados expressos em mg de malonaldeído por mL de amostra (mg MDA/ mL).

Os dados coletados foram tabulados utilizando-se o programa Microsoft Office Excel 2016. Todos os dados foram expressos com a média e desvio padrão. As diferenças entre os grupos foram estatisticamente testadas por análise da variância (ANOVA) com o teste de médias de Tukey em valores significativos. Os valores de probabilidade $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados e Discussão

Consumo de ração e líquidos, crescimento dos animais e peso de órgãos

Na **TABELA 1** estão apresentados os dados de ganho de peso dos animais (GPD), do consumo de ração diário (CRD), consumo de líquido diário (CLD), conversão alimentar (CA).

TABELA 1: Consumo de ração e de líquido diário, ganho de peso diário e conversão alimentar de animais alimentados com dieta comercial e de cafeteria, com e sem ingestão de *Melissa officinalis*.

Tratamento	CRD** (g)	CLD** (mL)	GPD** (g)	CA**
C *	19,29±1,39 ^A	46,84±11,57 ^A	4,26±0,44 ^A	4,56±0,52 ^A
DC*	13,69±1,27 ^{BC}	44,55±11,04 ^A	4,16±0,60 ^{AB}	3,33±0,32 ^B
DCMD*	14,46±1,63 ^B	43,00±7,59 ^A	3,85±0,84 ^{AB}	3,98±1,40 ^{AB}
DCMI*	12±2,22 ^C	26,44±4,81 ^B	3,26±0,96 ^B	3,85±0,70 ^{AB}
valor p	<0,0001	<0,0001	0,032	0,013

*C: dieta comercial; DC: dieta de cafeteria; DCMI: dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na ração; DCMI: DCMI: dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na forma de infusão. ** CRD: consumo de ração diário; CLD: consumo de líquido diário; GPD: ganho médio de peso diário; CA: conversão alimentar. Letras maiúsculas nas colunas representam diferença de médias pelo teste de Tukey.

Observa-se que o CRD diferiu significativamente entre os tratamentos, destacando-se um maior consumo no grupo C, podendo este ser um efeito relacionado à palatabilidade da ração comercial, bem como pode estar relacionado à densidade energética da dieta de cafeteria. A literatura aponta que a maior densidade energética da dieta de cafeteria pode resultar na limitação do consumo de ração dos animais^[12], sendo que, de acordo com Westerpep *et al.*^[13] esta limitação ocorre a curto prazo e, ao longo do tempo acontece sua compensação. Em relação ao CLD verificou-se que o tratamento DCMI apresentou menor consumo de líquido quando comparado aos demais tratamentos que consumiram água. Este resultado pode estar relacionado à menor aceitação dos animais pela infusão, uma vez que este não é um produto usualmente consumido por eles.

O GPD dos animais também diferiu significativamente entre os tratamentos. Verificou-se que o tratamento C apresentou maior GPD, ao passo que o tratamento DCMI apresentou menor ganho de peso. Os tratamentos DC e DCMD foram significativamente iguais aos demais tratamentos. Embora, fosse esperado um maior ganho de peso dos animais que consumiram dieta de cafeteria^[6], quando comparado ao grupo C isso não foi observado, sendo que provavelmente este resultado foi devido ao menor consumo da dieta.

A conversão alimentar é um parâmetro utilizado para verificar a quantidade de ração que o animal ingere para haver um ganho de peso, sendo que quanto menor o valor de CA maior a eficiência da dieta em promover aumento de peso. Desta maneira, na avaliação da conversão alimentar pôde-se observar que o tratamento C, seguido de DCMD e DCMI, respectivamente, tiveram maiores taxas de CA e o tratamento DC apresentou menor valor. Portanto, os resultados mostraram que a dieta de cafeteria foi eficiente em promover ganho de peso dos animais, sendo que a presença de *Melissa officinalis* tanto na dieta como na forma de infusão reduziu esta eficiência da dieta de cafeteria. É importante ressaltar que, o maior ganho de peso do tratamento C está relacionado ao maior consumo de ração e não à sua eficiência.

Na **TABELA 2** estão apresentados os pesos dos órgãos dos animais, bem como o percentual que estes órgãos representaram em relação ao peso corporal dos animais.

Em relação ao peso corporal final dos animais é possível observar que os grupos DC e DCMI diferiram quando comparados, indicando que a ingestão da *Melissa officinalis* na forma de infusão pode ter influenciado no peso corporal dos animais. Quanto ao peso dos órgãos é possível observar que houve diferença estatística entre os tratamentos em relação ao peso do fígado, rim e baço, sendo que os órgãos dos animais do tratamento C apresentaram maior peso, em relação aos demais tratamentos com dieta de

cafeteria, indicando que esta dieta pode influenciar no peso destes órgãos. Entretanto, o peso dos órgãos quando avaliado isoladamente não é um indicador tão robusto do impacto da dieta no crescimento do órgão, pois o peso corporal do animal tem influência no peso dos órgãos. Dessa forma, ao avaliar o percentual de peso dos órgãos em relação ao peso corporal verificou-se que a ingestão de *Melissa officinalis* impactou no tamanho do coração, sendo este impacto mais expressivo para o tratamento DCMI que foi igual estatisticamente à DCMD e diferente estatisticamente dos grupos que não consumiram a planta (C e DC). Os dados do percentual de peso do baço em relação ao peso corporal indicam que a dieta de cafeteria influencia no peso deste órgão, porém, a presença da *Melissa officinalis* na dieta ou na forma de infusão pode contornar este impacto. A *Melissa officinalis* possui flavonóis em sua composição, que apresentam efeitos reconhecidos como anti-inflamatórios, uma vez que, estes componentes podem justificar o impacto no percentual do baço em relação à composição corporal^[14], entretanto, são necessários mais estudos para confirmar tal efeito.

TABELA 2: Peso dos órgãos de animais alimentados com dieta comercial e de cafeteria, com e sem ingestão de *Melissa officinalis* e percentual (%) dos órgãos em relação à composição corporal.

Tratamentos	Peso corporal (g)	Peso (g) corporal final e peso dos órgãos			
		Coração (g)	Fígado (g)	Rim (g)	Baço (g)
C *	296,38±15,80 ^{AB}	1,23±0,10	8,87±1,23 ^A	2,27±0,11 ^A	0,61±0,06 ^A
DC *	298,63±35,59 ^A	1,30±0,17	8,11±0,77 ^{AB}	2±0,15 ^{AB}	0,49±0,06 ^B
DCMD *	274,5±36,37 ^{AB}	1,27±0,17	7,51±1,25 ^{AB}	1,81±0,45 ^B	0,46±0,10 ^B
DCMI *	242,25±58,33 ^B	1,27±0,27	6,40±1,64 ^B	1,72±0,41 ^B	0,43±0,10 ^B
valor p	0,036	0,89	0,011	0,006	0,001
Tratamentos		Percentual (%) dos órgãos em relação ao peso corporal			
		Coração (%)	Fígado (%)	Rim (%)	Baço (%)
C *		0,41±0,03 ^B	2,99±0,4	0,77±0,04	0,21±0,03 ^A
DC *		0,43±0,03 ^B	2,73±0,24	0,67±0,05	0,17±0,01 ^B
DCMD *		0,46±0,03 ^{AB}	2,75±0,43	0,66±0,15	0,17±0,04 ^{AB}
DCMI *		0,53±0,07 ^A	2,63±0,21	0,71±0,02	0,18±0,01 ^{AB}
valor p		0,001	0,277	0,083	0,025

*C: dieta comercial; DC: dieta de cafeteria; DCMI: dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na ração; DCMD: DCMI: dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na forma de infusão. Letras maiúsculas nas colunas representam diferença de médias pelo teste de Tukey.

Morfologia do fígado

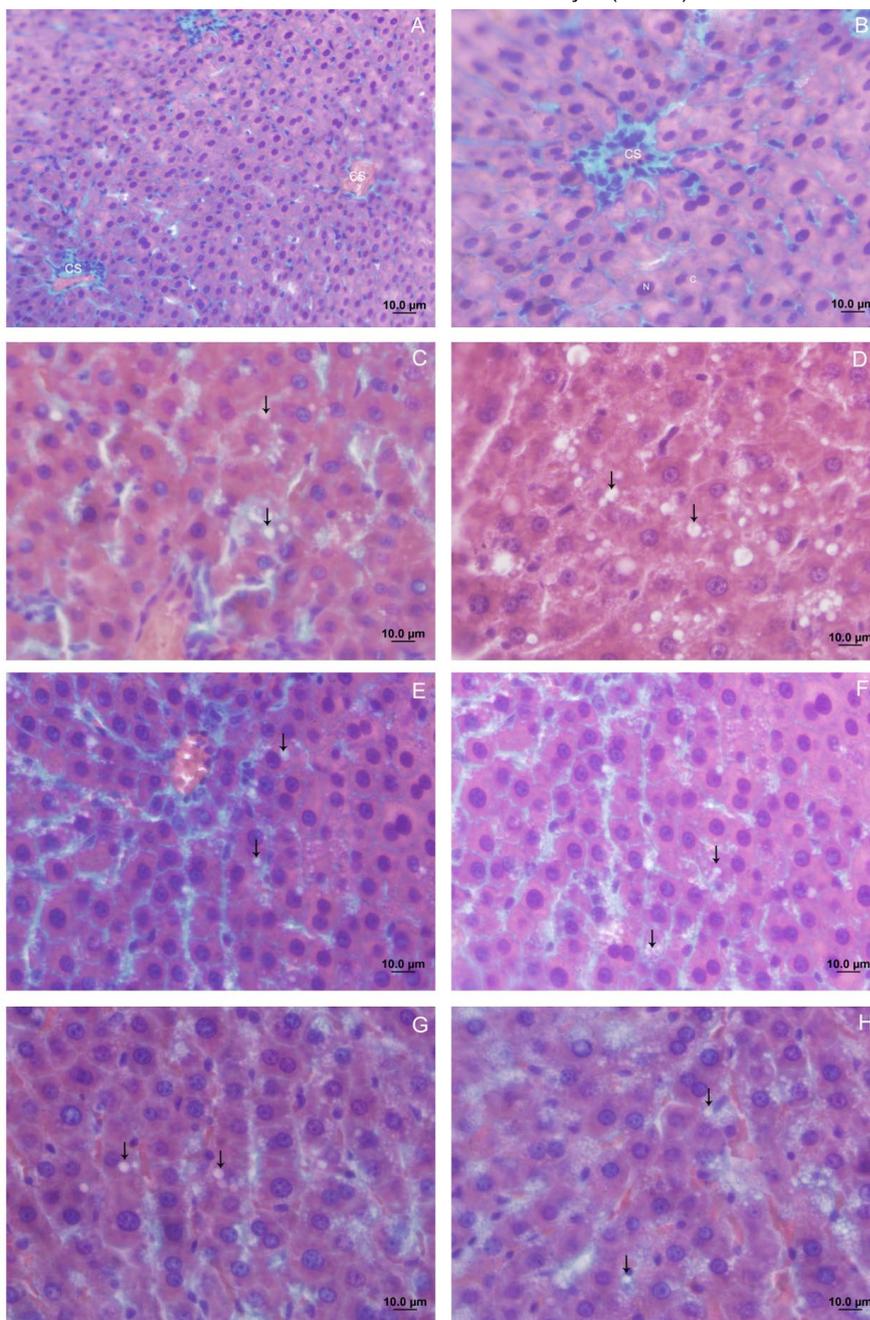
Na **FIGURA 1** estão apresentadas as fotomicrografias obtidas a partir das lâminas com tecido hepático dos animais, com relação a morfologia da célula hepática, nas **FIGURAS 1.A e 1.B** do tratamento C é possível observar que não foi encontrado vacuolização citoplasmática podendo-se notar o núcleo em rosa e citoplasma em roxo. Nas **FIGURAS 1.C e 1.D** do tratamento DC, **1.E e 1.F** do tratamento DCMI e **1.G e 1.H** do tratamento DCMD, foram observadas vacuolizações citoplasmáticas típicas de esteatose não alcoólica. Portanto, com exceção do tratamento C (**FIGURAS 1.A e 1.B**) os outros grupos tiveram degeneração dos hepatócitos.

Por outro lado, nas **IMAGENS 1.E E 1.F** do tratamento DCMI verificou-se que os vacúolos estão presentes, porém são menores, quando comparados às **IMAGENS 1.C E 1.D**, do tratamento DC. A partir dos dados obtidos verifica-se que a dieta de cafeteria é um modelo experimental eficaz no aparecimento de esteatose hepática. A *Melissa officinalis* presente na dieta não apresentou efeito hepatoprotetor no fígado. Já a

utilização de *Melissa officinalis* na forma de extrato aquoso parece ser mais eficaz na diminuição da vacuolização citoplasmática no tecido, estando de acordo com o demonstrado pela literatura [15].

Apesar de os resultados serem de baixa magnitude a *Melissa officinalis*, quando administrada em infusão mostrou, um possível efeito hepatoprotetor, considerando a menor vacuolização do tratamento DCMI. Portanto, novos estudos devem ser feitos com maior tempo de experimento, diferentes concentração da planta, uso da planta *in natura* e também óleo essencial para compreender melhor o impacto desta planta na redução do risco de esteatose.

FIGURA 1: Cortes histológicos do fígado corado em hematoxilina e eosina (HE). Em A e B dieta controle (C). Em C e D dieta de cafeteria (DC). Em E e F dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na forma de infusão (DCMI). Em G e H dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na ração (DCMD).

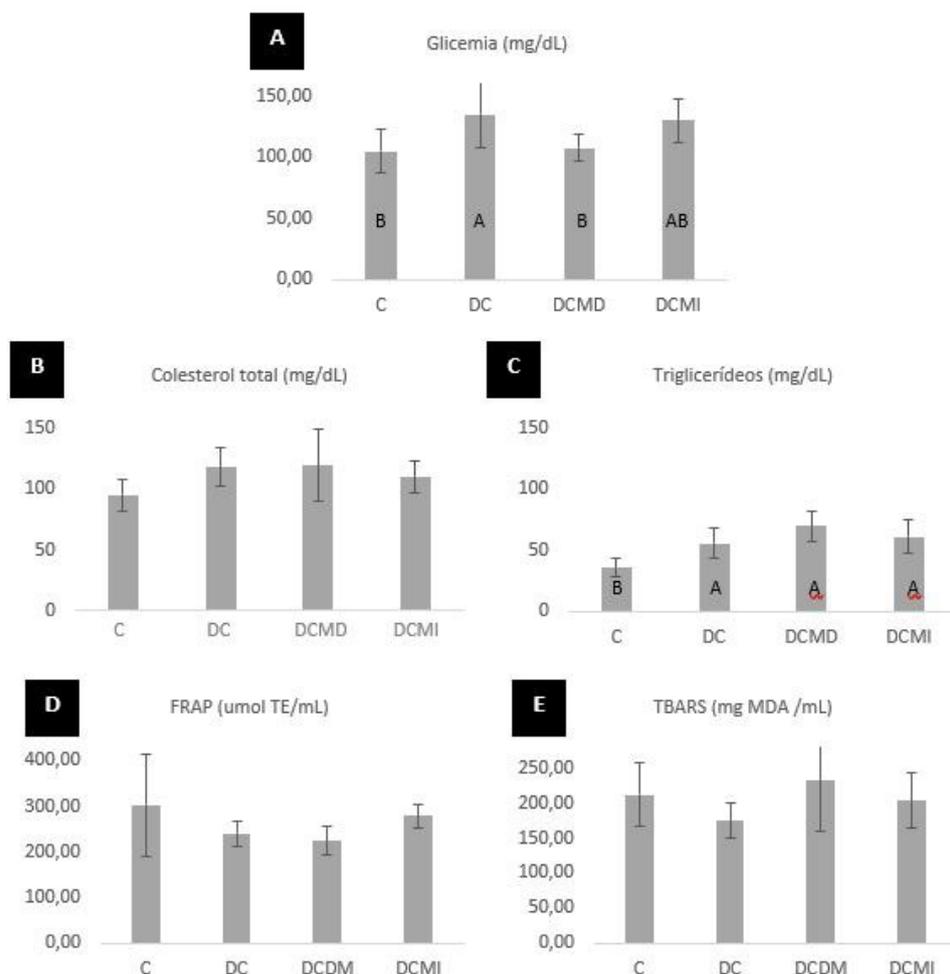


Legenda *CS=capilar sinusoide, C=citoplasma, N=núcleo, seta preta (↓) vacuolização citoplasmática típica da esteatose.

Análises bioquímicas

Na **FIGURA 2** estão os resultados dos exames bioquímicos, sendo glicemia sérica (2.A), colesterol (2.B), triglicerídeos (2.C), atividade antioxidante por FRAP (2.D) e oxidação lipídica medida por TBARS (2.E).

FIGURA 2: Exames bioquímicos realizados no soro de animais alimentados com dieta comercial e de cafeteria, com e sem ingestão de *Melissa officinalis*.



Legenda *C: dieta comercial; DC: dieta de cafeteria; DCMI: dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na ração; DCMD: DCMI: dieta de cafeteria com *Melissa officinalis* fornecida na forma de infusão. Letras maiúsculas (A e B) sobre as colunas representam diferença de médias pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

A partir dos dados apresentados na **FIGURA 2** pode-se verificar que houve diferença estatística nos exames de glicemia ($p=0,006$) e de triglicerídeos ($p < 0,001$), para os demais exames não houve diferença estatística entre os tratamentos ($p > 0,05$).

A dieta de cafeteria foi um modelo experimental adequado para induzir o aumento de glicemia sérica, pois o tratamento DC apresentou significativamente maior média de glicemia, quando comparada ao tratamento C. Observou-se ainda que a presença de *Melissa officinalis* na ração foi eficiente em controlar os níveis séricos da glicemia, ou seja, o tratamento DCMD apresentou glicemia significativamente igual ao C. Por outro lado, a média de glicemia do tratamento DCMI não diferiu significativamente, assim como também não

diferiu do tratamento C. Portanto, a ingestão de *Melissa officinalis* na ração teve impacto sobre a redução da glicemia dos animais, sendo que estes achados corroboram com a literatura^[16,17].

Em relação aos triglicerídeos séricos, verificou-se que o modelo experimental da dieta de cafeteria foi eficiente no aumento dos mesmos, pois os animais do tratamento C apresentaram, significativamente, menores quantidades de triglicerídeos, quando comparado aos demais tratamentos (DC, DCMD, DCMI). Verificou-se ainda que a presença de *Melissa officinalis*, tanto na dieta, como na infusão, não teve efeito sobre este parâmetro, pois os dados dos tratamentos DCMD e DCMI não diferiram de DC, estes resultados são contrários aos apresentados por Nayebe *et al.*^[18] e Asadi *et al.*^[16] que identificaram efeito protetor da *Melissa officinalis* sobre os triglicerídeos de pacientes. Por outro lado, os achados do presente estudo corroboram com as conclusões apresentadas na revisão sistemática de Heshmati *et al.*^[19] que não conseguiu comprovar efeito protetor *Melissa officinalis* sobre os níveis de triacilgliceróis.

A literatura aponta que a *Melissa officinalis* apresenta compostos com potencial antioxidantes^[20,21], entretanto os resultados do presente estudo não mostraram diferença significativa entre os tratamentos nas análises de estresse oxidativo (medido pelo método de TBARS) e atividades antioxidantes no soro (medidos pelo método de FRAP). Estes resultados podem estar relacionados ao preparo das folhas desta planta para o estudo, bem como ao processo de secagem em estufa pelo qual a reação com *Melissa officinalis* foi submetido e também o processo de preparo da infusão.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que a *Melissa officinalis* administrada na forma de infusão atuou sobre o peso corporal dos animais, pois diminuiu a eficiência da dieta de cafeteria promover aumento de peso corporal. Além disso, a *Melissa officinalis* na forma de infusão teve impacto sobre o percentual de peso do coração e baço em relação ao peso corporal, assim como teve efeito protetor sobre o tecido hepático, ou seja, foi observado menos vacuolização citoplasmática (característica da esteatose hepática) nos animais do tratamento DCMI. Em relação a *Melissa officinalis* administrada na dieta verificou-se que atuou benéficamente sobre os níveis de glicemia sérica dos animais.

Portanto, a *Melissa officinalis* pode ser utilizada na dieta, porém ainda são necessários novos estudos para avaliar efeitos fisiológico-funcionais desta planta, sendo importante que estes estudos utilizem diferentes tipos de extratos em diferentes concentrações, bem como ingestão da planta *in natura* e desidratada por técnicas que minimizem a perda de compostos bioativos.

Referências

1. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. **Nutr J.** 2014; 13(61): 1-17. ISSN 1475-2891 [<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-13-61>].
2. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. **Front Immunol.** 2017; 8(838): 1-21. ISSN 1664-3224 [<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00838>].
3. Basho SM, Bin MC. Propriedades dos alimentos funcionais e seu papel na prevenção e controle da hipertensão e diabetes. **Interbio.** 2010; 4(1): 48-59. ISSN 1981-3775.

4. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. **Prim Care**. 2017; 44 (2): 217-227. ISSN: 1558-299X [<http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001>].
5. Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **J Ethnopharmacol**. 2016; 188: 204-28. ISSN 1872-7573 [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>].
6. Campión J, Martínez JA. Ketoconazole, and Antifungal Agent, Protects Against Adiposity Induced by a Cafeteria Diet. **Horm Metab Res**. 2004; 36 (7): 485-491. ISSN 1439-4286 [<http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-825729>].
7. Brasil. Constituição Federal. **Lei nº 11.794**, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979. Diário Oficial da União. Brasília, 9 out. 2008; Seção 1, p1.
8. Beçak W, Paulete J. **Técnicas de citologia e histologia** (Vol. I). Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos. 1979.
9. Junqueira LC Junqueira LMMS. **Técnicas básicas de citologia e histologia**. São Paulo: Santos. 1983. ISBN 857288178.
10. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. **Anal Biochem**. 1996; 239(1): 70-76. ISSN 1096-0309. [<http://dx.doi.org/10.1006/abio.1996.0292>].
11. Vyncke, W. Direct determination of the thiobarbituric acid value in trichloroacetic acid extracts of fish as a measure of oxidative rancidity. **Eur J Lipid Sci Tech**. 1970; 72(12): 1084-1087. ISSN 1438-9312. [<http://dx.doi.org/10.1002/lipi.19700721218>].
12. Faria HG. **Considerações sobre dietas experimentais para animais de Laboratório: formulações, aplicações, fornecimento e efeitos experimentais**. In: Anais do I Simpósio de bioterismo da Fiocruz-PE; 2010 nov.; 11-12. Pernambuco, Brasil. Recife: Fiocruz; 2010.
13. Westerpep-Platenga MS. Effects of energy density of daily food intake on long-term energy intake. **Physiol Behav**. 2004; 81(5): 765-771. ISSN 1873-507X. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.030>].
14. Weisberg SP, Mccann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**. 2003; 112(12): 1796-1808. ISSN 1558-8238. [<http://dx.doi.org/10.1172/JCI19246>].
15. Bolkent S, Yanardag R, Karabulut-Bulan O, Yesilyaprak B. Protective role of *Melissa officinalis* L. extract on liver of hyperlipidemic rats: A morphological and biochemical study. **J Ethnopharmacol**. 2005; 99(3): 391-398. ISSN 1872-7573. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2005.02.038>].
16. Asadi A, Shidfar F, Safari M, Hosseini AF, Fallah Huseini H, Heidari I, Rajab A. Efficacy of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, clinical trial. **Phytother Res**. 2019; 33(3): 651-659. ISSN 1099-1573. [<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6254>].
17. Hasanein P, Riahi H. Antinociceptive and Antihyperglycemic Effects of *Melissa officinalis* L. Essential Oil in an Experimental Model of Diabetes. **Med Princ Pract**. 2015; 24: 47-52. ISSN 1423-0151. [<http://dx.doi.org/10.1159/000368755>].
18. Nayebi N, Esteghamati A, Meysamie A, Khalili N, Kamalinejad M, Emtiazy M *et al*. The effects of a *Melissa officinalis* L. based product on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blinded controlled clinical trial. **J Compl Integr Med**. 2019; 16(3): 1-12. ISSN 1553-3840. [<http://dx.doi.org/10.1515/jcim-2018-0088>].

19. Heshmati J, Morvaridzadeh M, Sepidarkish M, Fazelian S, Rahimlou M, Omid A *et al*. Effects of *Melissa officinalis* L. (Lemon Balm) on cardio-metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Phytother Res.** 2020; 34(12): 3113-3123. ISSN 1099-1573. [<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6744>].
20. Miraj S, Rafeian-Kopaei, Kiani S. *Melissa officinalis* L.: a review study with an antioxidant prospective. **J Evid Based Compl Altern Med.** 2017; 22(3): 385-394. ISSN 2156-5899. [<http://dx.doi.org/10.1177/2156587216663433>].
21. Ghazizadeh J, Hamedeyazdan S, Torbati M, Farajdokht F, Fakhari A, Mahmoudi J *et al*. *Melissa officinalis* L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. **Exp Physiol.** 2020; 105(4): 707-720. ISSN 1469-445X. [<http://dx.doi.org/10.1113/EP088254>].

Histórico do artigo | Submissão: 19/08/2021 | **Aceite:** 19/10/2021 | **Publicação:** 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Silva JPZ, Borges LM, Piva PA, Moreno GF *et al*. Impacto do consumo de *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) em ratos wistar alimentados com dieta de cafeteria. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 479-489. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1321>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Interações entre plantas medicinais e medicamentos em portadores de hipertensão arterial sistêmica e *Diabetes mellitus*

Interactions of medicinal plants and drugs in patients with systemic arterial hypertension and *Diabetes mellitus*

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1341>

Ferreira, Tiago Agostinho¹; Valadares, Ydia Mariele^{1*}; Costa, Jullyana Bicalho¹; Paschoalim, Andressa Barros¹; Soares, Jéssica Aline Silva¹; Ramos, Mariana Cristina de Assis¹; Silva, Maria Ludmila da¹.

¹Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Departamento de Farmácia. Rua São Paulo, 745, Centro, CEP 35010-180, Governador Valadares, MG, Brasil.

*Correspondência: ydiavaladares@gmail.com.

Resumo

A prevalência de doenças crônicas como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e *Diabetes Mellitus* (DM) fomenta a procura por tratamentos alternativos em adição à farmacoterapia convencional, com destaque para as plantas medicinais. Porém, a falta de informações sobre as plantas medicinais, suas interações com medicamentos e a automedicação são fatores preocupantes. Os objetivos do estudo foram identificar as plantas medicinais e as classes farmacológicas utilizadas por portadores de HAS e/ou DM cadastrados no programa Hiperdia em Governador Valadares, MG, caracterizar esses usuários e pesquisar possíveis interações entre as plantas medicinais e a farmacoterapia. Realizou-se um estudo transversal com questionário semiestruturado. Dos entrevistados 66,2% são portadores de HAS, 9% de DM e 24,8% de ambas as patologias. A maioria (52,4%) faz uso de plantas medicinais e 46,2% estão sujeitos a algum tipo de interação planta-medicamento, como o uso de *Baccharis trimera*, *Allium sativum*, *Rosmarinus officinalis* e *Plectranthus barbatus* e anti-hipertensivos ou *Allium sativum* e *Matricaria chamomilla* com antidiabéticos orais. Nesse sentido, a avaliação das interações planta-medicamentos, adequação da terapia e orientação dos pacientes são ferramentas fundamentais na prevenção de efeitos indesejáveis, contribuindo para o uso racional das plantas medicinais e melhoria na qualidade de vida dos portadores de HAS e DM.

Palavras-chave: Interações planta-medicamentos. Uso racional de plantas medicinais. Hipertensão arterial sistêmica. *Diabetes mellitus*.

Abstract

The prevalence of chronic diseases such as Systemic Arterial Hypertension (SAH) and *Diabetes Mellitus* (DM) encourages the search for alternative treatments in addition to conventional pharmacotherapy, with emphasis on medicinal plants. However, the lack of information about medicinal plants, their interactions

with drugs and self-medication are worrying factors. The objectives of the study were to identify medicinal plants and pharmacological classes used by patients with SAH and/or DM registered in the Hiperdia program in Governador Valadares, MG, to characterize these users and possible interactions between medicinal plants and a pharmacotherapy. A cross-sectional study was carried out with a semi-structured questionnaire. Of the respondents, 66.2% have SAH, 9% DM and 24.8% both pathologies. The majority (52.4%) use medicinal plants and 46.2% are subject to some type of plant-drug interaction, such as the use of *Baccharis trimera*, *Allium sativum*, *Rosmarinus officinalis* and *Plectranthus barbatus* with antihypertensives or *Allium sativum* and *Matricaria chamomilla* with oral antidiabetics. In this sense, an assessment of plant-drug interactions, adequacy of therapy and patient guidance are fundamental tools for preventing undesirable effects, contributing to the rational use of medicinal plants and improving the quality of life of patients with SAH and DM.

Keywords: Plant-drug interactions. Rational use of medicinal plants. Systemic arterial hypertension. *Diabetes mellitus*.

Introdução

A utilização de plantas para diversas finalidades, como alimentação, cura e prevenção de doenças, meio de transporte, manifestações artísticas e religiosas é uma das mais antigas atividades exercidas pelo ser humano^[1]. O uso com finalidades medicinais deu-se através da experiência e observação, construindo uma extensa cultura tradicional de uso, desde o simples de preparo de chás até formas mais sofisticadas de fabricação industrial de medicamentos fitoterápicos^[1]. No Brasil, a diversidade de espécies e a pluralidade étnica e cultural favoreceram ainda mais esse conhecimento^[2].

Nas últimas décadas, o uso popular de plantas medicinais e de fitoterápicos tem se difundido e tornado cada vez mais populares em todo o mundo. A adesão de vários profissionais da saúde, o avanço dos estudos de comprovação de eficácia e segurança de plantas usadas tradicionalmente e ações governamentais de incorporação de plantas e fitoterápicos em programas de saúde pública são fatores que têm colaborado para essa expansão^[1].

As plantas medicinais e a fitoterapia podem atuar como terapia complementar e alternativa, podendo ser utilizadas em conjunto com a terapia medicamentosa convencional^[2]. Grande parte da população brasileira que faz o uso de plantas medicinais é composta por idosos e portadores de doenças crônicas. Nesses casos, o uso racional focado na manutenção da saúde e prevenção de complicações é de fundamental importância^[1,2].

O envelhecimento da população traz implicações para a organização social e para as políticas de saúde, alterando os padrões de morbidade e mortalidade. Doenças agudas, infecciosas e parasitárias dão lugar a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). As DCNT são consolidadas como um problema de saúde pública, representando cerca de 70% dos óbitos no mundo. No Brasil, dados de 2017 demonstraram que 73% da taxa de óbitos anual foram ocasionadas por algum tipo de DCNT, dentre as quais as mais prevalentes são a HAS e a DM^[3].

Nos últimos 20 anos, estima-se uma prevalência de HAS acima de 30% na população brasileira. Destes, 50% correspondem à faixa etária entre 60 a 69 anos e 75% correspondem à faixa etária acima de 70 anos^[4].

O DM destaca-se entre as condições crônicas mais relevantes, devido à alta prevalência e morbimortalidade. Dados de 2013 da Pesquisa Nacional de Saúde demonstraram que 9 milhões de brasileiros são acometidos pela DM, representando 6,2% da população adulta^[3]. A prevalência simultânea de HAS e DM em idosos no país é uma estatística considerável, constituindo um fator de risco para o crescimento de complicações adjacentes abrangendo os sistemas renal e cardiovascular, afetando a qualidade de vida do paciente e também um aumento dos custos para o sistema de saúde^[3].

As DCNT são doenças com grandes possibilidades de prevenção e hábitos, como prática de atividades físicas e alimentação saudável, são fundamentais nesse processo. O acompanhamento do paciente, monitoramento e adequação da terapia, identificação do uso concomitante de plantas medicinais e possíveis interações com a terapia medicamentosa são medidas eficientes e necessárias, colaborando para a diminuição dos efeitos colaterais, melhora da condição clínica dos pacientes e, conseqüentemente, maior adesão ao tratamento^[2,3].

Grande parte da população usa plantas medicinais, pois acredita no efeito dessas na cura de enfermidades. Porém, a crença na naturalidade inofensiva não é facilmente contradita. Evidências científicas de ocorrência de intoxicações e efeitos indesejáveis consistem em informações que dificilmente chegam ao alcance dos usuários atendidos nos serviços de saúde pública^[2].

As plantas medicinais podem desencadear efeitos indesejáveis pelos seus próprios constituintes ou por fatores relacionados às características dos pacientes, como idade, sexo, condições fisiológicas e genéticas, também podendo interagir com outros medicamentos e até alimentos. Diagnósticos errôneos, identificação incorreta de espécies e uso inadequado podem ser perigosos, levando a superdosagem, inefetividade terapêutica e reações adversas^[2].

O uso de plantas medicinais pode comprometer a efetividade de tratamentos medicamentosos, reduzindo ou potencializando seus efeitos^[1,2]. As interações planta-medicamentos podem ocorrer por mecanismos farmacocinéticos, que se caracterizam por alterações na absorção, distribuição e excreção dos fármacos ou farmacodinâmicos, através de interações com os mesmos receptores celulares, ocasionando sinergismo ou antagonismo de ação. Essas interações podem resultar no comprometimento da efetividade e segurança dos tratamentos^[2].

Muitas espécies de plantas utilizadas atualmente, por automedicação ou prescrição por profissionais de saúde, não possuem perfil tóxico conhecido. É necessário alertar aos pacientes sobre os riscos do uso indiscriminado, destacando a importância do cuidado farmacêutico para a segurança e efetividade do tratamento^[2]. Educar e informar a população sobre uso racional de medicamentos e plantas medicinais é função dos profissionais da saúde, em especial os prescritores e o farmacêutico. Essa estratégia pode ser empregada para reduzir a automedicação e, conseqüentemente, muitos problemas relacionados à farmacoterapia na HAS e DM^[1].

Considerando a importância epidemiológica da HAS e DM, bem como o uso frequente de plantas medicinais em associação com a terapia medicamentosa, torna-se de extrema importância identificar as plantas utilizadas por portadores dessas patologias, assim como orientá-los, a fim de otimizar o uso e garantir segurança.

Nesse contexto, os objetivos do presente trabalho foram identificar as plantas medicinais e as principais classes de medicamentos convencionais utilizados por portadores de HAS e/ou DM, cadastrados no

Programa Hiperdia Minas, de duas Estratégias da Saúde da Família (ESF) de Governador Valadares, MG, caracterizar esses usuários e pesquisar as possíveis interações entre as plantas mais utilizadas e a terapia medicamentosa convencional.

Material e Método

Com delineamento transversal e utilizando dados primários, a população-alvo foi constituída por indivíduos com HAS e/ou DM, cadastrados no programa Hiperdia Minas e assistidos nas ESF 1 e 2 do Bairro Santa Rita em Governador Valadares, MG.

Os dados foram coletados por entrevistas semiestruturadas diretas, sendo todas as informações oriundas de relatos dos indivíduos durante o período de abril a setembro de 2019. Os entrevistados assinaram voluntariamente um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declarando conhecimento sobre a utilização dos dados obtidos e ciência da garantia de omissão de dados de identificação. Uma vez coletados, os dados foram codificados, tabulados e descritos usando planilha eletrônica.

O estudo foi executado sob autorização prévia da diretoria do Departamento de Atenção à Saúde/DAS da Secretaria Municipal de Saúde de Governador Valadares, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), protocolo nº 3.574.069, em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados e Discussão

A amostra constituiu-se de 145 indivíduos (64,1% do sexo feminino e 35,9% do sexo masculino). Do total de entrevistados, 66,2% são portadores de HAS, 9% de DM e 24,8% de ambas as condições. Dentre os portadores de HAS, 65,2% são do sexo feminino; para DM, o percentual de indivíduos do sexo feminino foi 61,2% e 63,9% dentre os portadores de ambas DCNT. Essa predominância de indivíduos do sexo feminino pode estar relacionada à melhor percepção das doenças por mulheres, devido ao autocuidado e busca mais frequente por assistência à saúde em relação aos homens. Alguns autores citam questões como o adoecimento e o autocuidado como ações pouco valorizadas pelo homem, fato que os afastam do acesso aos serviços de saúde.

Estudos de gênero mostram que essa construção social de masculinidade tem relação direta com os modos de perceber e de viver o adoecer e o cuidado com o corpo. Ademais, o acesso e a frequência aos serviços de saúde estão relacionados diretamente ao fato de que homens não se reconhecem como doentes^[5].

Quanto à idade, a maioria dos entrevistados (58,6%) constituiu-se de indivíduos acima de 60 anos. De acordo com a literatura, ocorre um aumento da prevalência de HAS e outras doenças crônicas com a idade. Esse fato é atribuído às alterações fisiológicas do envelhecimento como enrijecimento dos vasos sanguíneos, maior resistência vascular periférica e demais comorbidades frequentes em idosos^[6].

Grande parcela dos entrevistados (75,2%) declarou-se sedentária. Nas últimas décadas, a obesidade e o excesso de peso foram identificados como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo o sedentarismo uma das causas mais importantes^[7]. Evidências indicam que alterações no estilo de vida, com ênfase na alimentação e prática de atividades físicas, estão associadas à

prevalência de HAS e DM. Por outro lado, indivíduos obesos e sedentários são aproximadamente duas vezes mais acometidos pelo DM, quando comparados àqueles que não apresentavam tais características^[6]. Estudos clínicos, experimentais e epidemiológicos permitiram afirmar que a prática regular de atividade física estimula fatores imunomoduladores que exercem um papel importante na prevenção e tratamento de várias doenças crônicas^[7]. A **TABELA 1** sumariza as características sociodemográficas dos indivíduos entrevistados.

TABELA 1: Características sociodemográficas dos indivíduos entrevistados na amostra populacional em Governador Valadares-MG, 2019 (n=145).

Variáveis sociodemográficas	n	%
Sexo		
Feminino	93	64,1
Masculino	52	35,9
Ocupação		
Com ocupação	44	30,3
Sem ocupação	101	69,7
Renda Mensal		
Abaixo de 1 SM	42	29,0
1 SM	77	53,1
Acima de 1 SM	26	17,9
Escolaridade		
Sem estudos	19	13,1
Fundamental incompleto	83	57,2
Fundamental completo	43	29,7

SM: Salário-mínimo vigente à época da pesquisa (1 SM = R\$ 1.039,00).

Dos entrevistados, 52,4% relataram o uso de plantas medicinais nos cuidados de sua saúde. Dentre as espécies vegetais utilizadas pelos entrevistados, as mais citadas foram *Melissa officinalis* (27,3%), *Plectranthus barbatus* (24,8%), *Rosmarinus officinalis* (10,2%), *Cymbopogon citratus* (8,5%), *Matricaria chamomilla* (9,4%), *Pimpinella anisum* (7,7%), *Carica papaya* (7,7%), *Baccharis trimera* (2,6%) e *Allium sativum* (1,7%). As plantas medicinais mais citadas pelos entrevistados, bem como a indicação do uso tradicional, parte usada, constituição fitoquímica e atividades descritas na literatura estão descritas na **TABELA 2**.

A fitoterapia, como instrumento terapêutico pode ser tão eficaz e segura quanto os medicamentos convencionais, no entanto o uso de fitoterápicos e plantas medicinais como coadjuvantes no tratamento de qualquer patologia requer uma avaliação do quadro clínico de cada paciente, orientações de uso racional e possíveis interações^[23]. A **TABELA 3** sumariza as classes de medicamentos em uso pelos entrevistados.

TABELA 2: Plantas medicinais empregadas, partes usadas, uso tradicional, constituição e atividades.

Nome científico (nome vulgar)	Partes Usadas	Uso Tradicional	Constituição fitoquímica	Atividades descritas na literatura	Ref.
<i>Plectranthus barbatus</i> Andr. (boldo)	Folhas	Distúrbios intestinais, hepáticos, respiratórios, cardiovasculares e do sistema nervoso	Óleo essencial e diterpenos	Anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, anti-hipertensiva, espasmolítica	[9,10]
<i>Melissa officinalis</i> L. (erva cidreira, melissa)	Partes aéreas	Sedativo, antipirético, antibacteriano, espasmolítico e hipotensivo	Óleos voláteis, triterpenos, ácidos fenólicos, taninos e flavonoides	Ansiolítica, antibacteriana, antitireoidiana, espasmolítica, anti-inflamatória	[10,11]
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf (capim-cidreira, capim-limão)	Folhas	Ansiolítico, antigripal, anti-inflamatório, antibacteriano, hipolipidêmico digestivos e anti-reumático	Flavonoides, taninos, saponinas, antraquinonas, alcaloides e óleos essenciais	Sedativa, ansiolítica, hipoglicêmica, hipolipidêmica, anti-inflamatória, antimicrobiana e anti-hipertensiva	[12,13]
<i>Carica papaya</i> L. (mamão)	Fruto, semente, folha, raízes e cascas	Vermífugo, digestivo, antiviral, anti-hipertensivo, expectorante, antidiabético, anticoncepcional (abortivo)	Flavonoides, beta-carotenos, alcaloides, taninos, saponinas, fenilpropanoides e enzimas	Hipoglicêmica, antibacteriana, imunomodulador, anti-inflamatória e antianêmica	[14]
<i>Pimpinella anisum</i> L. (erva doce)	Frutos	Analgésico, enxaqueca, carminativo e diurético	Esteróides, cumarinas, fenilpropanoides, terpenos e óleos essenciais	Antimicrobiana, antioxidante, relaxante muscular, analgésica, hipolipidêmica e hipoglicêmica	[15,16]
<i>Matricaria chamomilla</i> L. (camomila)	Partes aéreas	Sedativo leve, ansiolítico, hipnótico, anti-inflamatório, aftas, hemorroidas e digestivo	Flavonoides, óleos essenciais e terpenos	Antimicrobiana, anti-inflamatória, hipoglicêmica, analgésica, antiulcerante, antipruriginosa e acaricida	[17,18]
<i>Baccharis trimera</i> L. (carqueja)	Partes aéreas e raízes	Perda de peso e controle glicêmico	Flavonoides, compostos fenólicos, saponinas e óleos essenciais	Antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, gastroprotetora, hepatoprotetora anti-hipertensiva e hipoglicêmica	[19,20]
<i>Allium sativum</i> L. (alho)	Bulbo	Hipolipidêmico, diabetes, infecções e anti-hipertensivo	Flavonoides, terpenos, saponinas e compostos organossulfurados	Hipolipidêmica, hipoglicêmica, anticoagulante, anti-hipertensiva, antimicrobiana e antioxidante	[2,21]
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (alecrim)	Folhas e caules	Doenças respiratórias, dores musculares e estimulante de memória	Terpenos, fenilpropanóides, polifenóis e flavonoides	anti-inflamatória, antioxidante, hipoglicêmica e antimicrobiana, antidepressiva, antitrombótica e analgésica	[22]

TABELA 3: Classes de medicamentos em uso pelos entrevistados.

Classe de Medicamentos	Percentual de usuários
Antagonistas do receptor de angiotensina II (ARAI)	25,1%
Diuréticos	17,1%
Betabloqueadores	11,0%
Biguanidas	10,0%
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	6,9%
Sulfonilureias	6,4%
Bloqueadores de canal de cálcio (BCC)	6,4%
Estatinas	5,9%
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA)	4,1%
Antidepressivos	3,6%
Benzodiazepínicos (BZD)	2,3%
Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS)	1,3%

Dos indivíduos entrevistados, 22,7% fazem uso concomitante de 4 ou mais medicamentos e 75,9% usam até 3 medicamentos. Também se observou o predomínio de usuários de plantas medicinais na faixa etária acima de 60 anos (59,2%). O risco de interações medicamentosas aumenta exponencialmente com o número de medicamentos prescritos, estando os idosos em maior risco, devido à complexidade dos problemas clínicos, à necessidade de terapia crônica envolvendo múltiplos agentes e às alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento^[6].

No Brasil, o fácil acesso às plantas medicinais incentiva uma grande parcela da população na busca por tratamentos de custo mais acessível^[1]. A cultura popular de utilização de plantas, trazida através dos tempos, contribui para o uso indiscriminado dentro do contexto da automedicação, entendida como a utilização de medicamentos sem prescrição, orientação e/ou acompanhamento médico. Porém, no que tange o uso de plantas medicinais, ainda existem várias lacunas a serem preenchidas. Informações sobre contraindicações, superdosagens, interações medicamentosas e toxicidade necessitam ser conhecidas pelos usuários, visando o uso racional e seguro^[1,2,23].

As plantas medicinais são constituídas por um conjunto de compostos ativos, denominado fitocomplexo, que pode desencadear múltiplas ações em vários receptores e alvos biológicos^[2]. Essas ações podem estar relacionadas às atividades farmacológica e biológica esperada ou podem ser indesejadas e até mesmo desconhecidas. O uso simultâneo das plantas medicinais com medicamentos convencionais associado a fatores inerentes e intrínsecos do indivíduo pode resultar em interações, ocasionando comprometimento da eficácia e segurança da terapia^[2,23].

Interações medicamentosas são tipos especiais de eventos clínicos, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros medicamentos, plantas medicinais ou alimentos. As interações podem ser farmacocinéticas, farmacodinâmicas, de efeito ou farmacêuticas. As interações farmacocinéticas são consequências de interferências no perfil de absorção,

distribuição, metabolização ou excreção do medicamento, alterando, conseqüentemente, a magnitude e duração do efeito do medicamento em uso. São interações difíceis de prever porque podem ocorrer com medicamentos contendo princípios ativos com ações farmacológicas não relacionadas. As interações farmacodinâmicas ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam.

O efeito resulta da ação dos fármacos envolvidos no mesmo receptor ou enzima, as interações com os receptores biológicos são modificadas, resultando em sinergismo ou antagonismo. Já as interações de efeito ocorrem quando dois ou mais fármacos em uso concomitante têm ações farmacológicas similares ou opostas. Podem levar à sinergismos ou antagonismos, sem modificar farmacocinética ou mecanismo de ação dos fármacos envolvidos. As interações farmacêuticas, também denominadas de incompatibilidade medicamentosa, ocorrem antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles em uma mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente. Devem-se à reações físico-químicas e, frequentemente, resultam em precipitação ou turvação da solução; mudança de coloração do medicamento ou inativação do princípio ativo^[2,23,24].

Atualmente, relatos de casos, estudos pré-clínicos, clínicos e farmacocinéticos destacam a temática das interações planta-medicamento^[23]. Grande parte desses estudos demonstra que a maioria das interações tende a ser do tipo farmacocinético, associadas à presença de compostos capazes de modular, induzindo ou reduzindo, as atividades de biotransformação do sistema de enzimas do citocromo P450 e o transporte pela glicoproteína-P^[23,25].

Dos indivíduos entrevistados, 46,2% estão sujeitos a algum tipo de interação planta-medicamento. As potenciais interações, considerando as plantas medicinais mais citadas pelos entrevistados, bem como as classes de medicamentos envolvidas e os possíveis efeitos adversos, estão descritos na **TABELA 4**.

A espécie *M. chamomilla* L. (camomila), família Asteraceae, é nativa do sul e leste da Europa e cultivada também em países da América, Europa e Ásia. Seu uso medicinal é uma herança de civilizações antigas como Egito, Grécia e Roma^[17]. A espécie é usada tradicionalmente como sedativo leve, ansiolítico, anti-inflamatório, antioxidante, no tratamento de úlceras, eczemas, irritações da pele, queimaduras, aftas e hemorroidas. Também é empregada em distúrbios gastrointestinais, incluindo flatulência, indigestão, diarreias, enjoos, náuseas e vômitos. Tópicamente é empregada no tratamento de inflamações de pele e membranas mucosas, psoríases, infecções bacterianas da pele, cavidade oral, gengivas e trato respiratório.

Os óleos essenciais são amplamente utilizados em cosméticos e aromaterapia^[17]. Várias atividades biológicas foram relatadas para a espécie, incluindo anti-inflamatória, antimicrobiana, analgésica, antipruriginosa, antiulcerante e acaricida^[17,18]. Essas propriedades sugerem que a planta pode ser uma opção terapêutica para a profilaxia e tratamento de inflamações, úlceras, hemorroidas, tosse, dor de estômago, dor reumática. Investigações fitoquímicas levaram ao isolamento de flavonóides, terpenóides, cumarinas e óleos essenciais. Os flavonóides quercetina, luteolina e apigenina foram os principais constituintes descritos para a espécie, exibindo atividades ansiolítica e antidepressiva^[17,18].

TABELA 4: Interações planta-medicamento e potenciais efeitos.

Espécie	Classe terapêutica	Interação	Efeitos adversos
<i>M. chamomilla</i>	BZD	De efeito	Potencialização do efeito sedativo ^[17]
	Hipoglicemiantes	De efeito	Hipoglicemia ^[17,18]
	AINEs	De efeito	Hemorragias e alterações na coagulação sanguínea ^[17]
<i>M. officinalis</i>	ISRS e BZD	De efeito	Potencialização dos efeitos sedativos ^[10]
<i>B. trimera</i>	Hipoglicemiantes	-	Hipoglicemia ^[19,26]
	Anti-hipertensivos	Farmacodinâmica	Hipotensão ^[18,20,25]
<i>A. sativum</i>	AINEs	-	Risco de hemorragias e alterações na coagulação sanguínea ^[27]
	iECA	Farmacodinâmica	Hipotensão ^[20,27]
	Betabloqueadores	De efeito e farmacocinética	Hipotensão e aumento da biodisponibilidade dos fármacos ^[2]
	BCC	Farmacocinética	Aumento da biodisponibilidade dos fármacos ^[2]
	BZD	Farmacocinética	Não relatado ^[21,25]
	Sulfonilureias	De efeito	Hipoglicemia ^[24]
<i>R. officinalis</i>	AINEs e antiagregantes plaquetários	Farmacodinâmica e de efeito	Potencialização dos efeitos anti-inflamatórios e antiagregantes plaquetários ^[28]
	ARA II	De efeito	Hipotensão ^[29]
	BZD e Betabloqueadores	Farmacocinética	Alteração da metabolização ^[28,29]
<i>C. citratus</i>	BCC	De efeito	Hipotensão ^[2,30]
	BZD	De efeito	Potencialização dos efeitos sedativos ^[26]
<i>C. papaya</i>	Hipoglicemiantes	Farmacocinética e de efeito	Redução da absorção e hipoglicemia ^[31]
<i>P. barbatus</i>	Anti-hipertensivos	De efeito	Hipotensão ^[10,26]
	Antiagregante plaquetários	De efeito	Exacerbação dos efeitos antiagregante plaquetários ^[10,26]
	BCC, BZD e estatinas	Farmacocinética	Alteração da metabolização ^[9,10,25,32]
<i>P. anisum</i>	antidepressivos	De efeito	Exacerbação dos efeitos ^[33]
	AINEs	Farmacocinética	Redução da biodisponibilidade ^[34]

Estudos sugerem que a espécie é efetiva no tratamento de hiperglicemia e complicações diabéticas, diminuindo o nível glicêmico, aumentando o armazenamento de glicogênio no fígado e inibindo o sorbitol nos eritrócitos humanos. A atividade farmacológica do extrato demonstrou ser independente da secreção de insulina. Alguns trabalhos identificaram sua ação na diminuição do estresse oxidativo relacionado à hiperglicemia nas células beta pancreáticas^[17,18].

A *M. chamomilla* é amplamente empregada como tranquilizante suave e indutor do sono. Embora não tenham relatos na literatura, sugere-se que a associação da espécie com medicamentos depressores do

SNC como antidepressivos e BZD pode resultar em interação sinérgica, com consequente potencialização dos efeitos sedativos. Portanto, é necessária a atenção dos profissionais de saúde para essas interações, uma vez na população estudada, dos indivíduos que fazem uso da espécie, 14,3% também usam BZD e 28,6% antidepressivos.

A espécie *Melissa officinalis* L., família Lamiaceae, é um arbusto perene, nativa da Europa e atualmente cultivada em todo o mundo. Popularmente conhecida por erva cidreira, possui aroma de limão e vem sendo empregada na medicina tradicional como antipirético, sedativo, antibacteriano, hipotensor e espasmolítico^[10,11]. Na sua composição destacam-se óleos essenciais (geranial, ceral, citronelal), triterpenos (ácido ursólico e ácido oleanólico), flavonoides e compostos fenólicos (ácido cafeico, luteolina, narigenina, apigenina) e o ácido rosmarínico^[10,11].

A associação da espécie com medicamentos depressores do SNC como sedativos e hipnóticos resulta em interação sinérgica, com consequente potencialização dos efeitos sedativos^[10]. A ansiedade e os distúrbios neurológicos estão frequentemente relacionados a baixos níveis do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA). Uma das maneiras de aumentar os níveis de GABA no cérebro e controlar a ansiedade é inibir a enzima GABA transaminase (GABA-T). A atividade inibitória *in vitro* da enzima GABA-T foi identificada para o extrato metanólico e para os triterpenos isolados de *M. Officinalis*^[35]. Estudos *in vivo* sugerem que a atividade psicoativa observada para o extrato etanólico bruto também pode estar relacionada à inibição da enzima GABA-T^[36]. A espécie também apresentou atividade antidepressiva *in vitro*. Os resultados sugerem que o mecanismo seja pela modulação da neurotransmissão serotoninérgica^[10]. Dessa forma, sugere-se que o uso concomitante de *M. officinalis* e medicamentos que atuam na recaptção de serotonina, como ISRS, pode resultar em interação sinérgica, com consequente exacerbação dos efeitos farmacológicos. Na população estudada, 18,6% dos indivíduos que fazem uso da espécie estão sujeitos a essa interação.

A espécie *Baccharis trimera* Less. (carqueja) pertence à família Asteraceae. É amplamente distribuída na América do Sul, sendo tradicionalmente empregada no Brasil como adjuvante em dietas para perda de peso e controle de glicemia^[19]. Estudos *in vivo* atribuíram à espécie as atividades anti-inflamatória, antioxidante, hepatoprotetora, colagoga, hipoglicemiante e anti-hipertensiva. *In vitro* foram relatadas atividades antimicrobiana e antiparasitária^[19,37]. Na constituição química da espécie destacam-se os terpenos e flavonoides^[19]. Estudos *in vitro* sugerem que a ação da espécie na redução do peso corporal esteja relacionada às suas atividades hipolipemiante, hipoglicemiante, aumento da motilidade intestinal, regulação de fatores transcricionais e enzimas envolvidas no processo de adipogênese^[19]. O uso popular da espécie no DM é atribuído por alguns estudos, *in vitro* e *in vivo*, à sua ação hipoglicemiante e à capacidade dos extratos aquosos e etanólicos de reduzir e prevenir o estresse oxidativo desencadeado na progressão da doença^[37].

O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira^[26] relata que a infusão das folhas de *B. trimera* pode resultar em hipotensão e conseqüentemente, o uso concomitante com medicamentos anti-hipertensivos deve ser evitado devido ao sinergismo de ação. Estudos pré-clínicos em modelos animais relataram atividade hipotensora para o extrato aquoso das partes aéreas da espécie. Tal atividade foi correlacionada ao seu potencial efeito vasorrelaxante sobre a musculatura lisa^[20]. Evidências atribuem esse efeito aos diterpenos presentes na espécie, através da ação de indução de íons cálcio^[20]. É advertido também o uso conjunto com medicamentos para diabetes^[22]. O mecanismo da interação de *B. trimera* e medicamentos para o tratamento da diabetes ainda não foi elucidado. Estudos apontam ações da espécie

no metabolismo da glicose e lipídeos^[19]. Ratos diabéticos submetidos ao tratamento com o extrato aquoso da espécie apresentaram redução da glicemia^[19]. No entanto, ainda são necessários estudos para correlacionar o sinergismo de ação com fármacos hipoglicemiantes. Dos entrevistados, 100% associam o uso da espécie com medicamentos anti-hipertensivos e 33,4% com medicamentos para diabetes, estando sujeitos à interações.

O *Allium sativum* L. (alho) é uma espécie da família Amaryllidaceae, de origem asiática, cultivada e utilizada em todo o mundo graças às suas propriedades dietéticas e medicinais. É explorado como tempero e aromatizante na culinária e empregado na medicina tradicional com finalidades anti-hipertensiva, para infecções, diabetes e redução dos níveis lipídicos^[21]. As atividades biológicas descritas para espécie, tais como atividade anti-hipertensiva, hipolipidêmica, hipoglicemiante, antimicrobiana e antioxidante são atribuídas aos compostos organossulfurados (γ -glutamil-S-alilcisteína, alicina, aliina), flavonoides, terpenos e saponinas^[2,21].

Estudos clínicos e pré-clínicos sugerem interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas resultantes do uso concomitante da espécie com medicamentos anticoagulantes, antiplaquetários, anti-hipertensivos, sulfonilureias, BZD e antirretrovirais. Essas interações ocorrem em consequência de alterações na expressão das isoformas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9, CYP3A1, CYP1A1, CYP2E1) e da glicoproteína-P, ocasionadas pelos constituintes da espécie ou por sinergismo de ação^[27,39].

A associação de *A. sativum* e anticoagulantes orais, heparina, agentes trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não-esteroidais eleva o risco de hemorragias, sangramentos espontâneos e desordens plaquetárias^[27]. O uso conjunto com anti-hipertensivos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), como o lisinopril, resulta em interação sinérgica associada à atividade inibitória da ECA, atribuída ao composto gama-glutamilcisteína presente na espécie^[27], resultando em exacerbação do efeito hipotensor do fármaco^[20].

A interação sinérgica observada com os betabloqueadores nevíbolol e propranolol foi atribuída aos compostos sulfurados de *A. sativum*, que induzem vasodilatação e relaxamento do endotélio vascular via produção de óxido nítrico (NO)^[2]. Em nível farmacocinético, a espécie pode alterar a metabolização de alguns anti-hipertensivos, como o BCC verapamil metabolizado principalmente pela isoforma CYP3A4 e betabloqueadores como o propranolol metabolizado pela isoforma CYP2D6^[2]. O uso conjunto de *A. sativum* e sulfonilureias (clorpropamida, glipizida) resulta em hipoglicemia por sinergismo de ação. O mecanismo se dá pelo estímulo da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas e aumento da sensibilização das células à insulina, resultando em diminuição acentuada dos níveis plasmáticos de glicose^[39].

A associação do uso com insulina também resulta em interação por sinergismo de ação^[21]. Ansiolíticos e sedativos, como os BZD midazolam e alprazolam, apresentam interação farmacocinética com a espécie, em consequência da inibição da isoforma CYP3A4^[21,25].

O uso de *A. sativum* juntamente com inibidores de protease, como saquinavir e ritonavir, resulta em redução das concentrações séricas dos medicamentos e aumento ou diminuição da biodisponibilidade, potencializando o risco de resistência ao tratamento, inefetividade terapêutica e toxicidade^[27]. Interações farmacocinéticas com o relaxante muscular clorzoxazona também já foram relatadas para a espécie, resultando em aumento da sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, exacerbação dos efeitos farmacológicos^[21].

Na população estudada, 100% dos indivíduos fazem uso conjunto da espécie com alguma das classes de medicamentos supracitas, estando expostos ao risco de interações planta-medicamento.

A espécie *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim), pertencente à família Lamiaceae, é um arbusto perene de folhas verdes, originário do Mediterrâneo, que floresce entre os meses de maio a junho. A utilização da espécie na medicina popular remonta a milhares de anos, sendo empregada em doenças respiratórias, alívio de dores musculares, estimulante circulatório e da memória.

Algumas atividades biológicas descritas incluem antitumoral, antioxidante, antimicrobiana, ansiolítica, antitrombótica, antidiabética e analgésica^[22]. As atividades antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante são atribuídas ao ácido carnósico e ao carnosol, diterpenos encontrados nessa espécie^[40]. Esses compostos possuem como alvos moleculares a ciclooxigenase 2 (COX-2) e a 5-lipooxigenase (5-LOX), suprimindo a produção de mediadores inflamatórios^[40]. Ao ácido carnósico também foi atribuída a capacidade de redução da produção de óxido nítrico, via inativação de NF-κB, enquanto o carnosol reduz a expressão da COX-2^[32]. Essas ações resultam em interações farmacodinâmica e de efeito sinérgicas com AINES e agentes antiplaquetários ou anticoagulantes^[40].

O uso conjunto da espécie com anti-hipertensivos da classe dos ARAll como losartana e valsartana, pode resultar em interação sinérgica, devido à atividade inibitória da ECA, atribuída ao extrato aquoso da espécie em estudos *in vitro*^[28].

O óleo essencial e extratos da espécie apresentaram atividade inibitória *in vitro* para as isoformas CYP1A, CYP2B e CYP2E do citocromo P450, sugerindo interações farmacocinéticas com medicamentos que sejam substratos das mesmas, como propranolol, clopidogrel e BZD^[28,29]. A espécie apresentou atividade inibitória *in vitro* da enzima α-glicosidase, relacionada à absorção de glicose^[28], apresentando assim sinergismo com os fármacos hipoglicemiantes.

Dos indivíduos entrevistados, 91,7% fazem a associação da espécie com medicamentos anti-hipertensivos, 8,4% com BZD e 25% com hipoglicemiantes, estando, portanto, também sujeitos às interações planta-medicamentos.

Carica papaya Linn. (mamão), pertencente à família Caricaceae, é conhecido mundialmente por suas propriedades nutricionais e terapêuticas. Originária do sul do México e da América Latina é amplamente cultivada em países de clima tropical e subtropical^[31].

Diferentes partes da planta têm sido usadas desde os tempos antigos para diversas finalidades terapêuticas, com destaque para seu uso como vermífugo, anti-inflamatório, hipolipidêmico, anti-hipertensivo, antibacteriano, antiviral, antiparasitário, hipoglicemiante e contraceptivo^[14,31].

Na sua constituição química, destacam-se polifenóis como taninos e flavonoides, alcaloides, carotenóides e saponinas. O estudo fitoquímico da espécie levou ao isolamento de isotiocianato de benzila, licopeno, ácido ferúlico, ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido p-cumárico, quercetina, kaempferol e as enzimas (papaína, caricaína e quimiopapaína)^[14].

Estudos *in vivo* indicaram um retardo no início do efeito de antidiabéticos orais como sulfonilureia ou glimepirida quando usados em associação com o extrato das folhas de *C. papaya*. Os autores sugerem que o fato esteja relacionado a uma interação do tipo farmacocinética. Já para a metformina, antidiabético oral

da classe das biguanidas, quando administrada juntamente com o extrato das folhas, observou-se a potencialização de sua atividade hipoglicemiante^[31].

No presente trabalho, 44,4% dos indivíduos fazem associação do uso da espécie com essas classes de medicamentos, ficando expostos ao risco de interações.

O *Plectranthus barbatus* Andrews (boldo), conhecido popularmente como boldo do Brasil, é uma espécie amplamente utilizada na medicina tradicional da China, Índia, Brasil e continente africano. Empregada em desconfortos gastrointestinais, hepáticos, respiratórios, cardiovasculares e do sistema nervoso^[9,33]. As atividades hipotensora, antiespasmódica, anti-inflamatória, citotóxica e antioxidante já foram relatadas na literatura^[9]. Dentre os compostos isolados da espécie, destaca-se o diterpeno forskolina, ativador da enzima adenilato ciclase. Modelos *in vivo* associaram o uso da espécie uma redução da pressão arterial, associada à abertura dos canais de cálcio e diminuição da sensibilidade ao íon no músculo liso, causando relaxamento^[10]. Seu uso conjunto com medicamentos depressores do sistema nervoso central e anti-hipertensivos é contra-indicado^[26].

A forskolina também foi capaz de inibir a agregação plaquetária *in vivo* de células metastáticas de melanoma e cólon^[10]. Esses estudos sugerem a interação de efeito da espécie com anti-hipertensivos e antiagregantes plaquetários ^[10,32]. À forskolina também foi atribuída a capacidade de modular a expressão do gene da CYP3A, resultando em potenciais interações farmacocinéticas com medicamentos metabolizados pela mesma como diltiazem, alprazolam, buspirona, saquinavir, atorvastatina, sinvastatina e outros^[9,10,25,32].

Dos indivíduos entrevistados, 17,2% fazem uso conjunto de *P. barbatus* associado a medicamentos depressores do sistema nervoso central e 89,7% associado a anti-hipertensivos, colocando em risco o sucesso da terapia, devido às possíveis interações planta-medicamentos.

O *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. (capim limão) é uma espécie perene, muito aromática, da família Poaceae, amplamente distribuída e utilizada em várias partes do mundo. Do ponto de vista fitoquímico, já foi relatada a presença de triterpenos, flavonoides e outros compostos polifenólicos, fenilpropanoides, antraquinonas e saponinas. O estudo das folhas identificou a presença de óleos essenciais, sendo o citral, seu principal componente^[12,13].

Um dos principais empregos na medicina tradicional é para controle da HAS. Essa atividade foi atribuída ao citral, que induz ação hipotensora e diurética^[30]. Outras atividades biológicas como ação ansiolítica, antioxidante, hipoglicemiante, hipolipidêmica, anti-inflamatória e antimicrobiana já foram descritas na literatura para a espécie^[12]. O uso conjunto da espécie com BCC como fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem), diidropiridinas (nifedipina e anlodipina), pode resultar em interação por sinergismo de ação, com consequente hipotensão^[2].

Estudos *in vivo* associaram esse efeito à inibição do influxo de íons cálcio e ativação dos receptores muscarínicos^[2]. Seu uso concomitante com medicamentos sedativos também é advertido devido a possível capacidade de potencialização dos efeitos sedativos ^[26]. Dos entrevistados 30% associam a espécie com BCC e 10% com sedativos, contabilizando possíveis interações.

A espécie *Pimpinella anisum* (erva doce), da família Apiaceae (Umbelliferae), é uma planta aromática, empregada tradicionalmente no tratamento de diversas enfermidades, destacando-se ação analgésica, hipotensora, carminativa, diurética e em casos de enxaqueca^[15,16]. Atividades como antimicrobiana, antioxidante, relaxante muscular, analgésica, hipolipidêmica, hipoglicemiante e desordens do sistema gastrointestinal já foram descritas para os frutos e óleo essencial da espécie. O terpeno trans-anetol, responsável pelo sabor e odor característicos da espécie, é o constituinte majoritário^[15]. A atividade antiagregante *in vitro* foi relatada para o extrato metanólico da espécie, porém, estudos ainda são necessários para avaliar o impacto clínico de possíveis interações com medicamentos^[41].

Estudos pré-clínicos em animais demonstraram que o uso concomitante do óleo essencial da espécie e fármacos com ação no sistema nervoso central resulta em interação sinérgica, com exacerbação dos efeitos^[42]. A atividade antidepressiva, equiparável à fluoxetina, para os extratos aquosos e etanólicos do fruto foi identificada em modelos *in vivo*. Os autores sugerem que a neurotransmissão serotoninérgica tem um papel chave para essa atividade^[34].

A associação do óleo essencial com paracetamol e cafeína foi avaliada em modelos farmacocinéticos, resultando em uma menor biodisponibilidade para o paracetamol. O estudo sugere uma potencial interação farmacocinética, em nível de metabolização pelo citocromo P450^[33].

Conclusão

No presente trabalho foi possível caracterizar a população usuária do Programa Hiperdia Minas nas ESFs 1 e 2 do bairro Santa Rita, em Governador Valadares-MG. A maioria dos indivíduos é idosa, polimedicada, sedentária, de baixo poder aquisitivo e grau de instrução.

As equipes de saúde são organizadas quanto às demandas da terapia medicamentosa convencional. O uso de plantas medicinais e suas implicações constitui em grande lacuna que necessita ser preenchida.

Dos indivíduos entrevistados, a maioria (52,4%) faz uso de plantas medicinais e 46,2% deles estão sujeitos a algum tipo de interação planta-medicamento. Dos entrevistados que fazem uso de *R. officinalis* e anti-hipertensivos, 91,7% estão sujeitos à interação, colocando em risco o sucesso da terapia e a saúde dos indivíduos.

A maioria dos usuários desconhece uma padronização para o preparo ou a ingestão das plantas; além disso, a frequência da automedicação é alta e sem o conhecimento dos profissionais de saúde. A identificação do uso das plantas medicinais e a avaliação das potenciais interações com medicamentos resultam na prevenção de riscos, danos e subsidia a conduta clínica dos profissionais de saúde e prescritores, contribuindo para o uso racional e segurança do paciente.

A utilização correta das plantas medicinais pode contribuir com a farmacoterapia, reduzindo o número e dosagem dos medicamentos prescritos. Nesse contexto, o presente trabalho servirá de suporte para orientação dos profissionais de saúde e usuários do programa Hiperdia quanto às possíveis interações entre as plantas medicinais e a terapia medicamentosa convencional empregada.

Agradecimento

À Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (PROPP) da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelo apoio financeiro.

Referências

1. 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 1615-0672. [<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014>].
2. Souza JBP, Ataliba FJB, Costa A, Farias AD. Interações planta medicinal x medicamento convencional no tratamento da hipertensão arterial. **Infarma Ciênc Farm.** 2017; 29(e2): 90-9. ISSN 2318-9312. [<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1900&path%5B%5D=pdf>].
3. Lopes JR, Xavier BLS, Pereira FMV. Epidemiological profile of users served on health action in the coastal lowlands of Rio de Janeiro. **Rev Pesqui Cuid Fundam** [Online]. 2020; 10: 258-63. ISSN 2175-5361. [<https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcf.v12.8386>].
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.** 2010; 95(1 supl.1): 1-51. ISSN 1678-4170. [<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001>].
5. Oliveira MM, Daher DV, Silva JLL, Araújo ASSC. Men's health in question: seeking assistance in primary health care. **Ciênc Saúde Colet.** 2015; 20(1): 273-8. ISSN 1413-8123. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232014201.21732013>].
6. Santos M, Almeida A. Polimedicação no idoso. **Rev Enferm Ref.** 2010; III Série(nº 2): 149-62. ISSN 0874-0283. [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0874-02832010000400016&lng=pt&nrm=iso].
7. Silva NT da, Giacon TR, Costa MP da, Vitor ALR, Vanderlei LCM. Prevalência e correlação entre obesidade, hipertensão arterial e a prática de atividade física. **Colloq Vitae.** 2020; 3(1): 32-6. ISSN 1984-6436. [<http://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/565>].
8. Flor LS, Campos MR. Prevalência de *diabetes mellitus* e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Rev Bras Epidemiol.** 2017; 20(1): 16-29. ISSN 1980-5497. [<https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>].
9. Alasbahi RH, Melzig MF. *Plectranthus barbatus*: a review of phytochemistry, ethnobotanical uses and pharmacology part 2. **PI Med.** 2010; 76(8): 753-65. ISSN 1439-0221. [<https://doi.org/10.1055/s-0029-1240919>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186655/>].
10. Ulbricht C, Brendler T, Gruenwald J, Kligler B, Keifer D, Abrams TR et al. Lemon balm (*Melissa officinalis* L.): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. **J Herb Pharmacother.** 2005; 5(4):71-114. ISSN 1522-9160. [<https://www.researchgate.net/publication/7144806>]. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635970/>].
11. Nicoletti MA, Oliveira-Júnior MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Paula A, Tavares L. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma.** 2007; 19(1/2): 32-40. ISSN 2318-9312. [<http://www.revistas.cff.org.br/infarma/article/view/222>].
12. Ekpenyong CE, Akpan E, Nyoh A. Ethnopharmacology, phytochemistry, and biological activities of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf extracts. **Chin J Nat Med.** 2015; 13(5): 321-37. ISSN 2095-6975. [[http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30023-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30023-6)].

13. Avoseh O, Oyedeji O, Rungqu P, Nkeh-Chungag B, Oyedeji A. Cymbopogon species; ethnopharmacology, phytochemistry and the pharmacological importance. **Molecules**. 2015; 20(5): 7438-53. ISSN 1420-3049. [<https://doi.org/10.3390/molecules20057438>].
14. Singh SP, Kumar S, Mathan S V., Tomar MS, Singh RK, Verma PK *at al*. Therapeutic application of *Carica papaya* leaf extract in the management of human diseases. **DARU J Pharm Sci**. 2020; 28: 735-44. ISSN 2008-2231. [<https://doi.org/10.1007/s40199-020-00348-7>].
15. Shojaii A, Abdollahi Fard M. Review of pharmacological properties and chemical constituents of *Pimpinella anisum*. **ISRN Pharm**. 2012; 2012: 1-8. ISSN 2090-5173. [<https://doi.org/10.5402/2012/510795>].
16. Pontes VCB, Rodrigues DP, Caetano A, Gamberini MT. Preclinical investigation of the cardiovascular actions induced by aqueous extract of *Pimpinella anisum* L. seeds in rats. **J Ethnopharmacol**. 2019; 237: 74-80. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.050>].
17. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Monografia da espécie *Matricaria chamomilla* L. (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, camomila)**. 221p. Disponível em: [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Camomila.pdf>]. Acesso em: 22 ago. 2020.
18. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: a herbal medicine of the past with a bright future (review). **Mol Med Rep**. 2010; 3(6): 895-901. ISSN 1791-3004. [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Camomila.pdf>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995283/>].
19. Silveira Rabelo AC, Caldeira Costa D. A review of biological and pharmacological activities of *Baccharis trimera*. **Chem Biol Interact**. 2018; 296: 65-75. ISSN 0009-2797. [<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.09.002>].
20. Gómez MA, Miguez I, Caggiani M, Arias X, Laprovitera M, Blanco F *at al*. Vasorelaxant effect of a *Baccharis trimera* infusion on precontracted rat aortic rings. **Nat Prod Commun**. 2016; 11(3): 283-6. ISSN 1555-9475. [<https://doi.org/10.1177/1934578X1601100304>].
21. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Monografia da espécie *Allium sativum* (Alho)**. 66p. Disponível em: [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Allium.pdf>]. Acesso em 29 ago 2020.
22. Oliveira JR, Esteves S, Camargo A. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. **J Biomed Sci**. 2019; 8: 1-22. ISSN 1423-0127. [<https://doi.org/10.1186/s12929-019-0499-8>].
23. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. **Phytother Res**. 2016; 30(5): 691-700. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.5591>]. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26887532/>].
24. Hoefler R. Interações medicamentosas. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde – **Formulário Terapêutico Nacional**. [<https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339871306intMed.pdf>].
25. Zanger UM, Schwab. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzymes activities, and impact of genetic variation. **Pharmacol Therap**. 2013 Apr. 1; 138(1): 103-41. [<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>].
26. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 126p. Disponível em: [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/14/Formulario-de-Fitoterapicos-da-Farmacopeia-Brasileira-sem-marca.pdf>]. Acesso em: 06 set. 2020.

27. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**. 1ª Edição. 114p. Disponível em: [\[http://www.farmacopia.gov.br/sites/farmacopia.saude.gov.br/files/memento_fitoterapico.pdf\]](http://www.farmacopia.gov.br/sites/farmacopia.saude.gov.br/files/memento_fitoterapico.pdf). Acesso em: 09 set. 2020.
28. Dalmarco JB. **Estudo das propriedades químicas e biológicas de *Rosmarinus officinalis* L.** 2012. Tese de Doutorado [Programa de Pós-graduação em Química] - Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC. 2012. [\[https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/100930\]](https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/100930)
29. Kwon YH, Vattem DA, Shetty K. Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension. **Asia Pac J Clin Nutr.** 2006; 15(1): 107-18. [\[http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/15/1/107.pdf\]](http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/15/1/107.pdf) [\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16500886/\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16500886/).
30. Nunes MGS, Bernardino A, Martins RD. Use of medicinal plants by people with hypertension. **Rev Rene.** 2015; 16(6): 775-81. ISSN 2175-6783. [\[https://doi.org/10.15253/2175-6783.2015000600002\]](https://doi.org/10.15253/2175-6783.2015000600002).
31. Fakeye TO, Oladipupo T, Showande O, Ogunremi Y. Effects of coadministration of extract of *Carica papaya* Linn. (family Caricaceae) on activity of two oral hypoglycemic agents. **Trop J Pharm Res.** 2007; 6(1): 671-8. ISSN 1596-9827. [\[https://doi.org/10.4314/tjpr.v6i1.14645\]](https://doi.org/10.4314/tjpr.v6i1.14645).
32. Williamson E, Driver S, Baxter K. **Stockley's herbal medicines interactions**. London. Pharmaceutical Press; 2009. ISBN: 978 0 85369 760 2.
33. Shahamat Z, Abbasi-Maleki S, Mohammadi Motamed S. Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* fruit in mice. **Avicenna J phytomed.** 2016; 6(3): 322-8. ISSN 2228-7949. [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930539/\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930539/).
34. Samojlik I, Petkovic S, Stilinovic N, Vukmirovic S, Mijatovic V, Božin B. Pharmacokinetic herb-drug interaction between essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae) and Acetaminophen and Caffeine: a potential risk for clinical practice. **Phytother Res.** 2016; 30(2): 253-9. ISSN 1099-1573. [\[https://doi.org/10.1002/ptr.5523\]](https://doi.org/10.1002/ptr.5523) [\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619825/\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619825/).
35. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. **Phytother Res.** 2009; Aug; 23(8): 1075-81. ISSN 1099-1573. [\[http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2712\]](http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2712) [\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165747/\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165747/).
36. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. **Med J Nutr Metab.** 2011; 4(3): 211-8. ISSN 1973-7998. [\[http://dx.doi.org/10.1007/s12349-010-0045-4\]](http://dx.doi.org/10.1007/s12349-010-0045-4) [\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207903/\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207903/).
37. Karam TK, Dalposso LM, Casa DM, Freitas GBL. Carqueja (*Baccharis trimera*): Utilização terapêutica e biossíntese. **Rev Bras PI Med.** 2013; 15(2): 280-6. ISSN 1516-0572. [\[https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000200017\]](https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000200017).
38. Yarnell E, Abascal K. Interaction of herbal constituents with cytochrome P450 enzymes. **Altern Complement Ther.** 2007; 13(5): 239-47. ISSN 1076-2809. [\[https://doi.org/10.1089/act.2007.13508\]](https://doi.org/10.1089/act.2007.13508).
39. Batiha E-SG, Beshbishy AM, Elewa YH, Al-Sagan AA, El-Hack A et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum*): a review. **Nutrients.** 2020; 12(3): 872. ISSN 2071-6643. [\[https://doi.org/10.3390/nu12030872\]](https://doi.org/10.3390/nu12030872).
40. Yu MH, Choi JH, Chae IG, Im HG, Yang SA, More K et al. Suppression of LPS-induced inflammatory activities by *Rosmarinus officinalis* L. **Food Chem.** 2013; 136(2): 1047-54. ISSN 0308-8146. [\[http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.085\]](http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.085).

41. Okazaki K, Nakayama S, Kawazoe K, Takaishi Y. Antiaggregant effects on human platelets of culinary herbs. **Phytother Res**. 1998; 12(8): 603-5. ISSN 1099-1573. [[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199812\)12:8<603::AID-PTR372>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199812)12:8<603::AID-PTR372>3.0.CO;2-G)].

42. European Medicines Agency (EMA). **Community herbal monograph on *Pimpinella anisum L., fructus***. Commite on Herbal Medicines Products. 6p. 2014. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/superseded-final-community-herbal-monograph-pimpinella-anisum-l-fructus_en.pdf]. Acesso em: 08 out 2020.

Histórico do artigo | Submissão: 24/09/2021 | Aceite: 07/12/2021 | Publicação: 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Ferreira TA, Valadares YM, Costa JB, Paschoalim AB *et al*. Interações entre plantas medicinais e medicamentos em portadores de hipertensão arterial sistêmica e *Diabetes mellitus*. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 490-507. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1341>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Potencial efeito terapêutico das folhas de *Moringa oleifera* Lamarck (Moringaceae): uma revisão do seu papel no controle da glicemia em estudos *in vivo*

Potential therapeutic effect of *Moringa oleifera* Lamarck (Moringaceae) leaves: a revision of its role in glyceemic control *in vivo* studies

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1315>

Castro, Francker Duarte de¹; Silva, Larissa Marina Pereira¹; Oliveira, Renata Borges¹; Zucolotto, Silvana Maria^{1*}.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia, Av. General Cordeiro de Farias, s/n, Petrópolis, CEP 59012-570, Natal, RN, Brasil.

*Correspondência: szucolotto@hotmail.com.

Resumo

A espécie *Moringa oleifera* Lamarck (Moringaceae) vem se destacando no Brasil, devido ao seu elevado teor nutricional, sendo amplamente utilizada na complementação alimentar. Muitos estudos têm sido publicados sobre sua ação no tratamento de diabetes *mellitus*, bem como sobre diversas outras propriedades, como antioxidante, protetor de tecidos, efeito anti-hipertensivo e imunomodulador. Porém, seu crescente uso irracional, por parte da população, desencadeou a proibição do uso e da comercialização de produtos à base de moringa no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nesse cenário, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para avaliar a potencial ação antidiabética das folhas de *M. oleifera*. Para tanto, foram analisados 43 estudos não clínicos (12 - *in vitro*; 31 - *in vivo*). Os estudos analisados apontaram uma promissora atividade antidiabética para as folhas. Todavia, a ausência de padronização no processo de obtenção e na caracterização química nos produtos de moringa avaliados e alguns vieses metodológicos nos modelos, enfraquecem as evidências científicas e o entendimento do seu mecanismo de ação.

Palavras-chave: Moringa. Toxicidade. Antioxidante. Anti-hiperglicêmica. Diabetes.

Abstract

Moringa oleifera Lamarck (Moringaceae) has been highlighted in Brazil due to its high nutritional content and is widely used in food supplementation. Lately, many studies have been published about its actions in the treatment of diabetes *mellitus* and in several other properties, such as antioxidant, tissue protector and antihypertensive and immunomodulator effect. However, its growing irrational use by the population has triggered the prohibition of its use and commercialization of products in Brazil by the National Health Surveillance Agency (ANVISA). In this context, this study aimed to conduct a literature review to assess the potential antidiabetic action of *M. oleifera* leaves. For this purpose, 43 non-clinical studies (12 - *in vitro*; 31 -

in vivo) were analyzed. The studies analyzed pointed to a promising antidiabetic activity. However, the lack of methodological standardization of the process and chemical characterization of products added to some methodological biases in studies weakened the scientific evidence on their efficacy, and the understanding of their mechanism of action.

Keywords: Moringa. Toxicity. Antioxidant. Antihyperglycemic. Diabetes.

Introdução

O uso de plantas para tratar, curar e prevenir doenças é uma prática medicinal remota das sociedades humanas^[1,2]. Muitos medicamentos utilizados atualmente na terapêutica foram obtidos a partir da observação do uso de produtos naturais^[3-5]. Pode-se afirmar que a ação terapêutica das plantas é decorrente de substâncias químicas biologicamente ativas que fazem parte principalmente do seu metabolismo secundário^[6]. *Moringa oleifera* Lamarck (ordem Brassicales) (**FIGURA 1**), conhecida popularmente como moringa, acácia branca, árvore da vida, presente de Deus, “*drumstick*”, “*horseradish*” e “*malunggay*”, é originária da Índia e vem se destacando mundialmente em decorrência de suas promissoras propriedades nutricionais e medicinais^[7].

Folhas, vagens, seiva, flores e sementes são amplamente utilizadas na alimentação de populações tradicionais, como suplementação nutricional e forragem para animais, suprimindo, muitas vezes, a carência de vitaminas, proteínas, fibras e minerais em países menos desenvolvidos^[7-9]. As folhas apresentam maior destaque, por serem ricas em fitonutrientes, vitaminas (A, B_{1,2,3,6,9}, C, D e E), fibras, proteínas, minerais (cálcio, potássio, zinco, magnésio, fósforo, ferro, cobre e selênio), β-caroteno e compostos antioxidantes que são geralmente escassos nas dietas dos países em desenvolvimento^[10-13]. Por serem ricas em ferro, as folhas auxiliam no tratamento de anemias, elevando a concentração de hemoglobina nas hemácias^[14].

As folhas possuem elevado teor de metabólitos secundários, com destaque aos flavonoides, que são metabólitos promotores de saúde. Estes têm despertado grande interesse por seu potencial anti-inflamatório e antioxidante e por seu possível papel na prevenção de doenças crônicas relacionadas ao estresse oxidativo, como cardiopatia isquêmica, diabetes e câncer^[15].

FIGURA 1: *Moringa oleifera*.



Fonte: autores, 2019.

No Brasil, há relatos de introdução da *M. oleifera* na década de 1950 como planta ornamental de ruas e praças, dado que sua importância nutricional e medicinal não era ainda conhecida^[16]. Atualmente, as folhas da *M. oleifera* vêm sendo amplamente utilizadas pela população para tratar diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, inflamações articulares (artrite e artrose), câncer e imunodeficiências, através de produtos adquiridos nas feiras livres, lojas de produtos naturais e na *internet* (pó das folhas secas, cápsulas, comprimidos, extratos), em diversas regiões do país, em especial na região Nordeste^[17]. Contudo, é importante destacar que para um produto de origem natural ser considerado um fitoterápico e obter seu registro no Ministério da Saúde deve-se comprovar sua segurança, eficácia e qualidade, conforme descrito na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) N° 26 de 13 e maio de 2014, que dispõe sobre o registro de fitoterápicos, sendo necessários anos de pesquisa e investimento^[18].

Apesar da grande biodiversidade brasileira, o número de fitoterápicos registrados no país ainda é muito baixo e vem decrescendo ao longo dos últimos anos em função de maiores exigências na legislação sanitária, elevados preços dos fitoterápicos e de sua maior utilização por prescrição médica^[19]. Também vale salientar que produtos registrados na categoria de suplemento alimentar, cuja definição consta na RDC N° 243 de 26 de julho de 2018, não podem conter alegação terapêutica, nem qualquer forma de indução ao uso do produto^[20].

Assim, produtos que contêm *M. oleifera* e estavam sendo comercializados na categoria de suplementos, apresentando alegações terapêuticas, estavam em desacordo com a legislação vigente. Frente a esse impasse, recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), prezando pelo uso racional de plantas medicinais, por meio da Resolução N° 1.478, de 3 de junho de 2019, proibiu a comercialização, distribuição, fabricação, importação e a propaganda de alimentos que contenham *M. oleifera* em sua composição sob qualquer forma de apresentação. A ação foi motivada em função da ausência de avaliação e comprovação da segurança do uso da espécie em alimentos no Brasil, assim como pela constatação de inúmeros produtos constituídos pela planta e comercializados irregularmente como suplementos alimentares, atribuindo-lhes finalidade terapêutica não cabível para alimentos^[21].

Dentre os usos mais indicados para *M. oleifera*, destaca-se o tratamento da diabetes *mellitus* (DM), que é um importante e crescente problema de saúde no mundo inteiro, em especial nos países em desenvolvimento como o Brasil, sendo resultante principalmente dos maus hábitos alimentares, do sedentarismo e do processo de envelhecimento populacional^[22]. A DM corresponde a um distúrbio metabólico crônico multifatorial, que afeta grande parte da população e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), caracterizado por hiperglicemia persistente, resultante da deficiência na produção de insulina ou de sua ação, ou de ambos os casos, gerando complicações a longo prazo^[22].

A diabetes pode ser classificada em tipo 1 ou 2. A diabetes *mellitus* tipo 1 corresponde a uma doença crônica autoimune com destruição das células β -pancreáticas ocasionando uma deficiência absoluta de insulina. Por sua vez, a diabetes tipo 2 é caracterizada por uma redução progressiva da secreção de insulina das células β -pancreáticas em meio à resistência à insulina^[22].

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é responsável por acometer a maioria dos pacientes diabéticos (cerca de 90 a 95%) e, frequentemente, a terapia monoalvo adotada falha no gerenciamento dos níveis de glicose no sangue e na prevenção de outras comorbidades^[23]. Nesse cenário, buscando reverter essa realidade, estudos

que avaliam o uso de produtos naturais associados aos tratamentos protocolados existentes estão ganhando cada vez mais importância em razão de sua ação multialvo que se constitui como alternativa ao tratamento^[23].

Dentro deste contexto, as folhas da *M. oleifera* vêm sendo extensivamente usadas para tratar a DM, de diferentes formas: frescas, consumidas de forma isolada na refeição ou adicionadas na salada com outros vegetais; secas, utilizadas para preparação de infusões (chás); na forma de pó, como suplemento; e, ainda, o uso de extratos em formas farmacêuticas (**FIGURA 2**).

FIGURA 2: Apresentações utilizadas das folhas de *Moringa oleifera* nos estudos *in vitro* e *in vivo*.



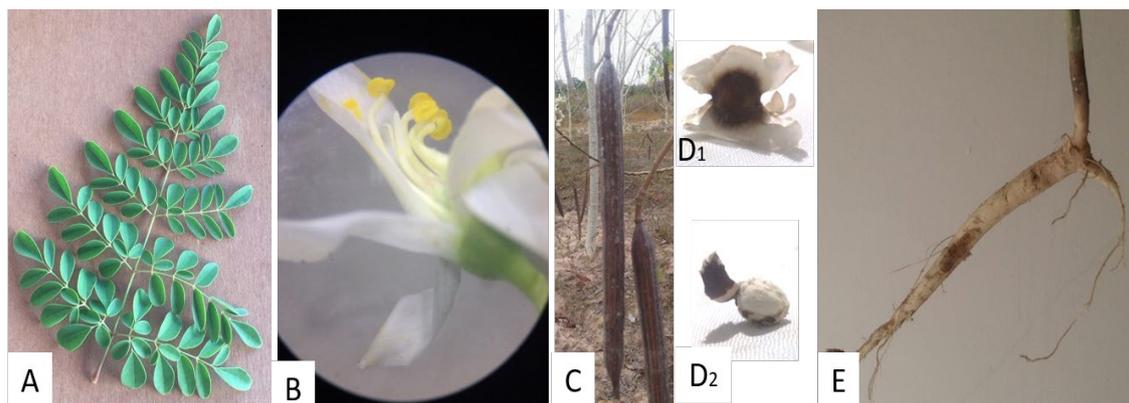
Assim, por meio de uma revisão integrativa da literatura, o artigo teve como objetivo avaliar o potencial de *Moringa oleifera* Lamarck no controle da glicemia em modelos animais.

Aspectos botânicos

Moringa oleifera Lam. que tem como sinônimas *M. moringa* (L.) Millsp., *M. pterygosperma* Gaertn, *Guilandina moringa* L., *Hyperanthera moringa* (L.) Vahl. e *M. zeylanica* Burmann é uma angiosperma pertencente à família Moringaceae, cujo único gênero *Moringa* apresenta mais 12 espécies, a saber: *M. arborea*, *M. borziana*, *M. concanensis*, *M. drouhardii*, *M. hildebrandtii*, *M. longituba*, *M. ovalifolia*, *M. peregrine*, *M. pygmaea*, *M. rivae*, *M. ruspoliana*, e *M. stenopetala*. Dentre tais espécies, a mais conhecida e estudada é a *M. oleifera*^[24-27]. A árvore é originária do noroeste da Índia, do Paquistão, de Bangladesh e do Afeganistão, encontrando-se mais especificamente nas áreas do sopé da Cordilheira do Himalaia^[28,29].

Segundo Leone *et al.*^[11], a espécie possui madeira de aspecto macio, crescimento rápido e pode alcançar 12 m de altura, sendo adaptada a áreas de clima tropical e subtropical (760 a 2500 mm; 18°C a 28°C). Por ser tolerante à seca, é considerada uma cultura de climas secos e áridos, sobrevivendo nas mais diversas categorias de solos, sendo os melhores para seu desenvolvimento os argilosos com pH levemente alcalino ou os areno-argilosos que tenham boa drenagem, visto que suas raízes tornam-se apodrecidas em ambientes encharcados^[28,30]. A planta é caracterizada por apresentar folhas compostas verdes bi ou tripinadas, folíolos medindo de 12-18 mm de comprimento, pecíolos amarelos ou brancos com ausência de linhas vermelhas, características que a distingue da *M. concanensis*, que se diferencia pelo seu grande porte, folhas bipinadas, folíolos com 15-30 mm de comprimento, pétalas com estrias vermelhas ou avermelhadas na base. Possui vagens suspensas com 3 lados, contendo em seu interior sementes globulares aladas, flores de coloração creme, tronco cinza esbranquiçados e raiz tuberosa^[28-34] (**FIGURA 3**).

FIGURA 3: *Moringa oleifera*. Detalhe das folhas (A), flores (B), fruto (C), semente (D) e raiz (E).



Fonte: autores, 2019.

Etnofarmacologia da *Moringa oleifera*

A utilização da *M. oleifera* como fonte nutricional e terapêutica não é uma atividade recente, haja vista que os povos egípcios, gregos, romanos e indianos já faziam seu uso desde a antiguidade^[8,35,36]. Diversos estudos de caráter etnofarmacológicos desenvolvidos em diferentes países apontam a utilização da planta para tratar desde casos de desnutrição a problemas como úlcera, inflamação, inchaço, infecção bacteriana, asma, febre, artrite, artrose, tumores (câncer), síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), infecções cutâneas, anemia, tuberculose, deficiência de sêmen (infertilidade), conjuntivite, cólera, tosse, garganta inflamada, diarreia, incluindo até mesmo, doenças de caráter crônico como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes^[24,35-39]. As folhas são a parte mais utilizada para propósitos terapêuticos (malária, dores estomacais, hiperglicemia, hipertensão, cicatrizante, acidente vascular encefálico, artrite, endoparasitoses, dentre outras) e nutricionais (**TABELA 1**).

TABELA 1: Relatos do uso tradicional das folhas de *Moringa oleifera*.

Parte da planta	Uso popular	Forma de uso	Referências
Folhas	Diabetes, pressão alta, malária, artrite, dor de estômago, vermes e etc.	Cruas, infusões, pós, trituradas, molhos, sopas e mingaus.	[24,39]
Raízes e tronco	Dor de dente, diabetes, pressão alta, impotência sexual, picada de cobras e escorpiões.	Decocção e maceração aquosa ou etanólica.	[40,41]
Flores	Impotência sexual e infertilidade em ambos os sexos.	Decocção com leite de vaca.	[42]

Material e Método

Em busca de responder à pergunta objeto deste estudo, foi realizada uma revisão de artigos publicados *online*, até março de 2020, encontrados nas bases de dados como *Scopus*, *PubMed (Medline)*, *Science Direct* e *Web of Science* (artigos *open access* de 1990 a março de 2020). A pesquisa foi conduzida utilizando como palavras-chave “*Moringa oleifera*” OR “*Moringa pterygosperma*” OR “malunggay” OR “*Guilandina moringa*”

OR “*Hyperanthera moringa*” OR “*Moringa zeylanica*” relacionadas com “diabetes” OR “*hyperglycemia*” (hiperglicemia) OR “*blood glucose*” (glicose sanguínea) no título do artigo, no resumo (*abstract*) ou nas palavras-chave (*keywords*). Dentre as publicações encontradas, foram excluídas aquelas que não foram conduzidas com as folhas de *M. oleifera* e não apresentavam relação com a glicemia, que não estavam disponíveis em língua inglesa, espanhola ou portuguesa e as que não dispunham do texto completo *on-line*. Logo, após a aplicação dos critérios de exclusão, foram considerados 43 artigos nesta revisão. Tais artigos tratam dos aspectos etnofarmacológicos, fitoquímicos e farmacológicos das folhas da planta em estudo, e incluem 43 estudos não-clínicos [*in vitro* (12) e *in vivo* (31)] (FIGURA 4).

Os artigos analisados foram desenvolvidos em 18 países diferentes, tendo sido a Nigéria o país que mais publicou, com 7 artigos (FIGURA 5). Cabe enfatizar que as sinonímias da planta foram pesquisadas em bancos de dados botânicos como *The Plant List*, *Tropicos* e *African Plant Database*. Os artigos analisados compreenderam um período histórico de 13 anos de 2007 a 2020, sendo 2017 o mais profícuo em publicações (7) (FIGURA 6).

FIGURA 4: Metodologia de busca e seleção dos artigos.

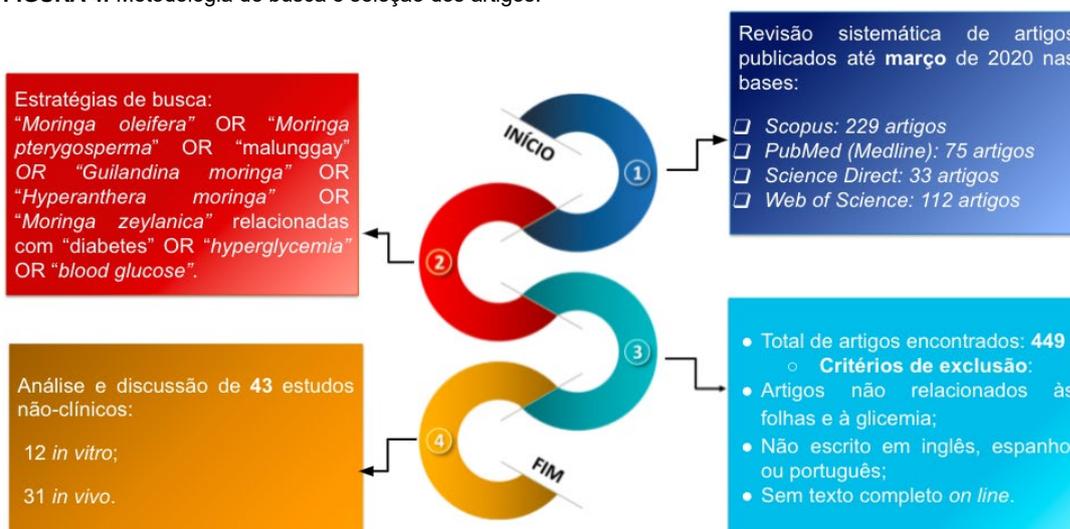
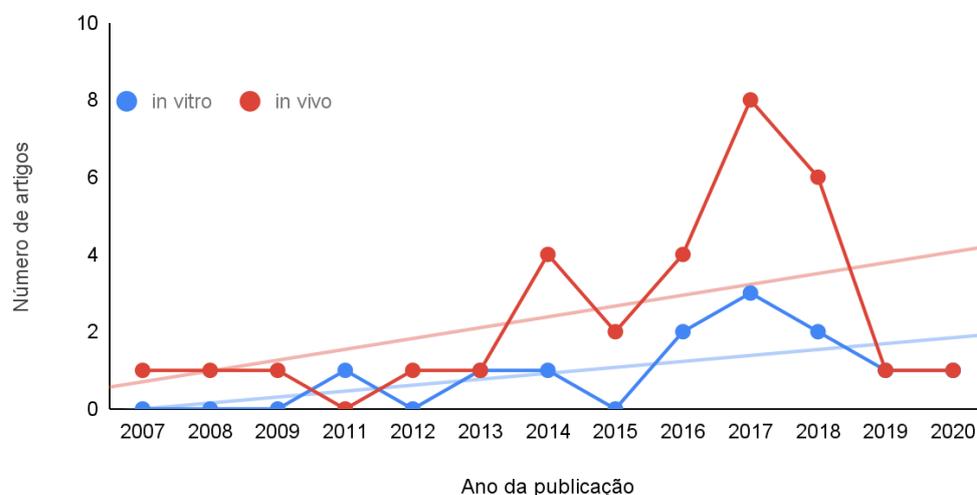


FIGURA 5: Mapa de distribuição geográfica dos estudos *in vitro* e *in vivo* com as folhas de *Moringa oleifera*.



FIGURA 6: Evolução anual dos estudos *in vitro* e *in vivo* com as folhas de *Moringa oleifera*. Distribuição dos artigos incluídos, por ano de publicação.



Resultados e Discussão

Recentes publicações de revisão de literatura abordam a relação entre *M. oleifera* e seus efeitos hipoglicemiantes. Porém, muitas não incluem nas discussões os resultados acerca dos estudos *in vitro* que podem fornecer informações sobre o possível mecanismo de ação de *M. oleifera*.

No escopo dessa pesquisa, percebeu-se que dos 43 estudos não clínicos (12 - *in vitro* e 31 - *in vivo*), o uso da *M. oleifera* apresentou duas vertentes principais^[43-45]: uma com ênfase nas propriedades nutracêuticas, com uso das folhas *in natura*^[44] ou na forma de droga vegetal^[46-50]; e outra com foco nas propriedades farmacoterapêuticas, com o uso das folhas em apresentações como comprimidos^[51], contendo o pó das folhas secas (**TABELAS 1 - 2**). Cabe ressaltar que para uso terapêutico o ideal seria utilizar extrato vegetal seco padronizado ou quantificado, cujo controle é relacionado ao teor de marcadores terapêuticos e ativos, respectivamente ou “outros extratos”, cujo controle é por é por meio de um teor referência de marcadores analíticos, como forma de garantir a segurança, eficácia e qualidade^[18]. Neste caso, estima-se o desenvolvimento de um fitoterápico, sendo considerado um produto tecnicamente elaborado, com registro de medicamento e indicação terapêutica. No entanto, observa-se no caso da moringa o grande número de produtos comercializados, como cápsulas, que contêm o pó das folhas secas. Os resultados obtidos com o uso dos extratos que contêm as substâncias que foram extraídas da matriz vegetal não podem ser extrapolados ao efeito farmacológico do consumo do pó de uma planta, fator que dificulta a análise comparativa entre os estudos.

No que se refere aos estudos *in vitro* analisados neste estudo (**TABELA 1, GRÁFICO 1 e 2**), a maioria dos extratos avaliados foi de natureza aquosa (7 estudos) ou hidroetanólica (3 estudos). Quanto à atividade anti-hiperglicemiante, percebeu-se que os principais mecanismos de ação estudados foram a inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase que são responsáveis pela digestão de carboidratos, ocasionando a redução da glicemia pós-prandial e, por conseguinte, da hemoglobina glicada, contribuindo assim para a normalização da glicemia^[52].

O extrato aquoso na concentração de 6,49 e 4,73 µg/mL promoveu inibição significativa IC₅₀ da α-amilase pancreática e da α-glicosidase respectivamente^[53]. Adisakwattana e Chanathong^[52], também avaliaram o extrato aquoso e, observaram a inibição dessas enzimas que foi relacionada à presença de fenóis, flavonoides e taninos. Em pesquisa mais recente, amostras concentradas de polissacarídeos obtidos de frações de extratos etanólicos das folhas de *M. oleifera*, preparado com auxílio de microondas, também demonstraram redução significativa na atividade dessas enzimas, sendo que a fração MLP-3 na concentração de 0,1 mg/mL apresentou maior capacidade com um percentual de inibição de 88,27% sobre α-amilase e 89,68% sobre a α-glicosidase^[54].

Ocorreu discrepância em relação ao efeito sobre a lipase pancreática, uma vez que em um estudo utilizando extrato aquoso das folhas não foi verificada inibição da atividade da enzima ^[52]. No entanto, em outro trabalho, o uso do pó das folhas, secas em diferentes temperaturas, apresentou resultado efeito inibitório sobre a enzima^[46].

A ação antioxidante foi relatada para o extrato hidrometanólico na concentração de 2,5 a 10 mg/mL ao inibir de 10-45% a formação de produtos finais de glicação avançada, o que poderia indicar uma ação preventiva de complicações diabéticas^[55]. Também foi observada ação antioxidante para o extrato aquoso na concentração de 0,5 a 2,0 mg/mL, que apresentou um percentual de inibição de 14,52-40,65%^[56]. Tal efeito pode ainda ser visto nos testes DPPH com extrato metanólico na concentração de 30 µg/mL que inibiu 33,19% dos radicais livres e com o extrato aquoso que apresentou IC₅₀ na concentração de 14,18 µg/mL ^[53-57].

Alguns estudos demonstram que as folhas de *M. oleifera* impedem os danos oxidativos por serem capazes de aumentar os níveis de enzimas antioxidantes no fígado, como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione transferase e glutathione reductase; aumentar os níveis de glutathione reduzida, diminuir significativamente a peroxidação lipídica e apresentar efeito hepatoprotetor^[55, 58-60].

A capacidade antihiperlicemiante e antioxidante dos extratos foi relacionada à presença de alguns compostos bioativos em sua composição, em especial à elevada concentração de compostos polifenólicos, ácidos fenólicos, flavonoides (canferol, rutina, quercetina-3-glicosídeo), taninos condensados, dentre outros, como glicomoriginina, β-caroteno, vitaminas C e E e polissacarídeos^[50, 53, 54, 61-64]. Porém, nenhum estudo avaliou o teor das substâncias bioativas, somente os teores totais de fenóis, flavonoides e flavonóis, ou indicou algum metabólito como sendo o marcador ativo da espécie. Em outros estudos com extratos etanólicos e metanólicos os principais flavonoides, obtidos das folhas de *M. oleifera*, foram o canferol e a quercetina^[65, 66].

Diversos relatos apontam que os efeitos deletérios da DM podem estar intimamente associados à ação de espécies reativas de oxigênio (ERO) geradas por peroxissomos, metabolismo mitocondrial, citocromo P450s e vários sistemas enzimáticos citosólicos, sendo por essa razão que o potencial antioxidante tem sido muito investigado^[67]. Porém, Pojer e colaboradores^[68] sugeriram que os efeitos promovidos pelos flavonoides na saúde dependem principalmente de mecanismos complexos, e não diretamente da atividade antioxidante, sendo necessários mais estudos que avaliem os mecanismos envolvidos. Embora se saiba que a espécie *M. oleifera* reduz a hiperglicemia, o mecanismo de ação ainda não é totalmente definido.

GRÁFICO 1: Formas de uso das folhas de *Moringa oleifera* nos estudos *in vitro* analisados.

Formas de uso das folhas de *M. oleifera* em estudos *in vitro*

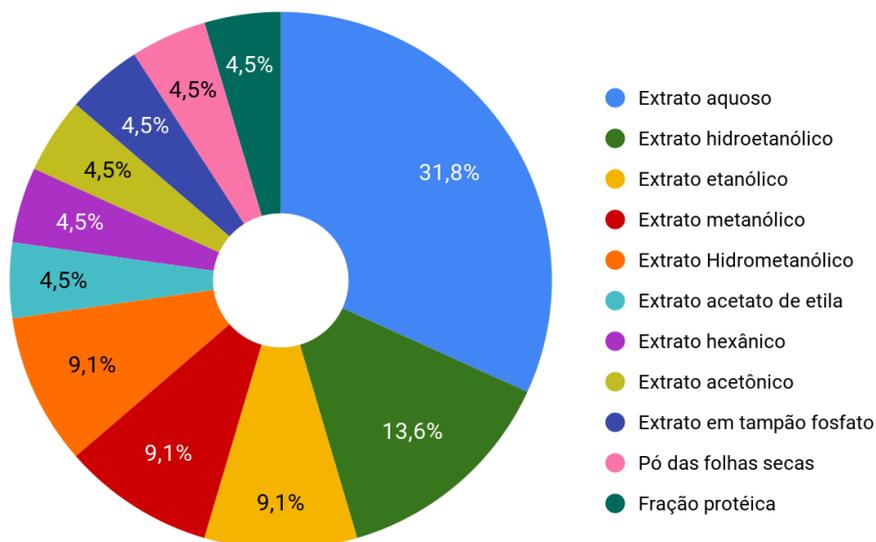
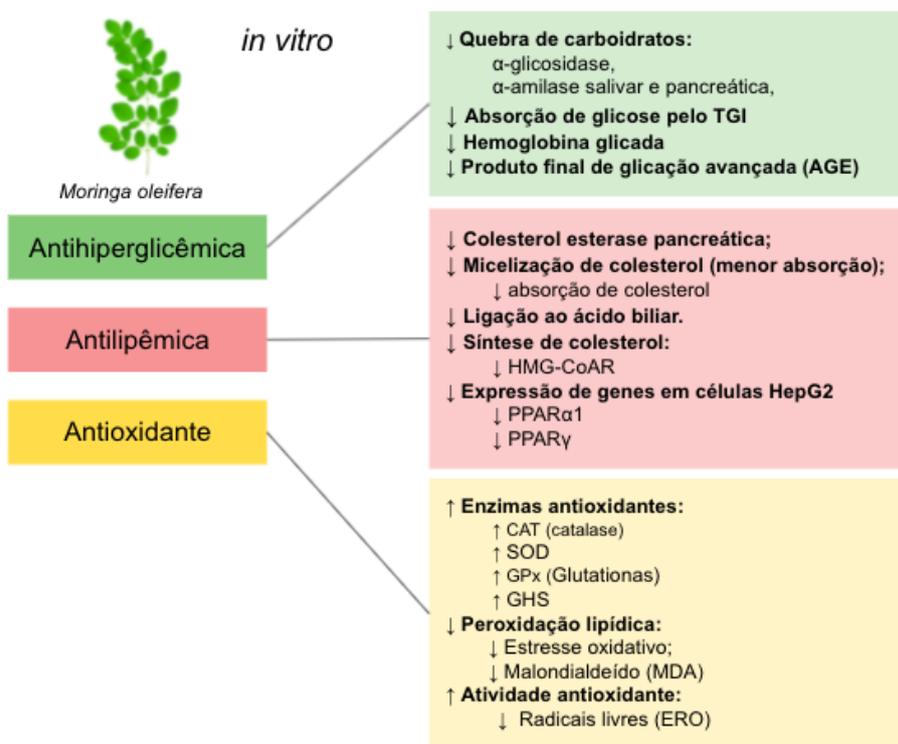


GRÁFICO 2: Compilação dos resultados dos estudos *in vitro* relatados com as folhas da *Moringa oleifera*.



No que concerne aos estudos *in vivo* (TABELA 2), além da ação anti-hiperglicêmica, outras atividades como antilipidêmica (redução do perfil lipídico), antioxidante (aumento das enzimas antioxidantes e redução da peroxidação lipídica), anti-inflamatória (aumento de IFN-γ e redução de TNF-α, IL-6, IL-1β, dentre outras), hepatoprotetora (redução de ALT, AST e GGT), renoprotetora (redução da creatinina e ureia), cardioprotetora, retinoprotetora, cicatrizantes e toxicológicas foram avaliadas. A maior parte dos estudos utilizou extratos aquosos, seguido dos etanólicos, metanólicos, hidretoanólico e fração butanólica do extrato hidretoanólicos, tendo como matéria-prima o pó das folhas secas ou as folhas frescas, sendo

que apenas um estudo avaliou o uso de folhas secas inteiras^[71], sem estar na forma de pó (**GRÁFICO 2 e 3**). Outro trabalho, todavia, analisou comprimidos do pó das folhas secas administrado em animais (os comprimidos eram reconstituídos em 0,5 mL de água de forma que cada animal do grupo controle recebia através de seringa de 1 mL dose de 10 mg/Kg do comprimido)^[51]. As doses administradas apresentaram amplo intervalo variando de 50 a 1000 mg/Kg, promovendo, sem exceção, redução da glicemia, tendo maior potencialidade a dose de 600 mg/Kg do extrato metanólico, reduzindo-a em 84%, com aumento do número dos receptores GLUT 4 musculares responsáveis pelo transporte da glicose para dentro das células^[72]. Em outro estudo, o extrato etanólico em doses de 200, 400 e 600 mg/Kg também elevou tais receptores ao ativar a via insulino-dependente de Akt, demonstrando a potencial capacidade desses derivados vegetais em reduzir a glicemia^[73].

Doses a partir de 100 mg/Kg ocasionaram elevação da insulina plasmática e redução da resistência à insulina, ou seja, aumento da tolerância à glicose como consequência da maior sensibilização dos tecidos musculares, hepáticos e adiposos à insulina. Estes efeitos podem estar intrinsecamente relacionados tanto com o aumento das ilhotas de langerhans, quanto com a regeneração e aumento das células β -pancreáticas e dos hepatócitos, sendo constatados em extratos aquosos nas doses de 200 e 250 mg/Kg^[74,75]. Ainda com relação à elevação da insulina plasmática, Attakpa e colaboradores^[73] observaram que a dose de 400 mg/Kg do extrato etanólico promoveu níveis condizentes com a normalidade.

Cabe ainda ressaltar que, dentre os estudos, apenas dois avaliaram a concentração da hemoglobina glicada, constatando, por conseguinte, sua redução, nas doses de 200 e 300 mg/Kg^[76, 77]. Sendo assim, torna-se clara a necessidade de mais estudos que preconizam esse parâmetro essencial ao estudo da DM, uma vez que é indicador dos níveis glicêmicos do indivíduo ao longo dos últimos 3 a 4 meses^[22].

Ademais, o extrato hidroetanólico de *M. oleifera* a 95% (v/v) apresentou alta atividade anti-hiperglicêmica, reduziu significativamente a concentração de glicose no sangue em ratos diabéticos ($P < 0,01$), que foi relacionada à presença de quercetina 3- β -D-glicosídeo e canferol-3-O-glicosídeo^[78].

Waterman *et al.*^[79] avaliaram um extrato aquoso das folhas *M. oleifera* concentrado de isotiocianatos, encontrando 4-[(α -L-ramnosiloxi)benzil] isotiocianato e 4-[(4-O-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil]isotiocianato, que promoveram em ratos C57BL/6L significativa redução no ganho de peso corporal, redução da adiposidade hepática, gliconeogênese, insulina, colesterol e biomarcadores do processo inflamatório; além disso, aumento também da sinalização e sensibilização à insulina.

Aju *et al.*^[77] avaliaram o extrato metanólico das folhas na dose de 300 mg/Kg e identificaram os compostos: ácido heptadecanóico, ácido hexadecanóico, DL- α -tocoferol, ácido 11, 14, 17-eicosatrienóico e 9, 12, 15-octadecatrienóico.

Como visto diversos estudos *in vitro* e *in vivo* têm mostrado evidências farmacológicas do potencial da espécie *M. oleifera* na redução dos níveis de glicemia (efeito anti-hiperglicemiante), por diferentes mecanismos propostos, indicando ser um agente promissor na proteção contra as complicações decorrentes da DM. No entanto, é importante mencionar que quase a totalidade dos trabalhos não apresenta uma caracterização do perfil cromatográfico dos extratos, tampouco uma análise do teor dos marcadores dos extratos. Portanto, não é possível correlacionar por meio dos estudos não clínicos a

resposta farmacológica com a composição fitoquímica, pois nenhum estudo relacionou as propriedades farmacológicas à presença de determinado metabólito especial.

Paralelo a isso, nota-se também a ausência de busca pela identificação de biomoléculas ativas que estariam relacionadas a ligantes de múltiplos alvos, fitocomplexos, explorando o efeito "espingarda de ervas" ("*herbal shotgun*"), dessa forma, não está claro até que ponto os vários constituintes presentes nas preparações de *M. oleifera* se inter-relacionam através de efeitos aditivos ou de forma sinérgica com diferentes alvos; ou que se refere ao efeito de uma única substância agindo em um único alvo, a "bala de prata"^[23].

TABELA 2: Compilação de estudos *in vitro* relatados com as folhas da *Moringa oleifera*.

Atividade farmacológica	País	Extrato / Fração / Isolado	Método/Alvo	Fitoquímica	Resultados	Referências
Anti-hiperglicêmica	Tailândia	Extrato aquoso de folhas secas	Ensaio de inibição das enzimas α -glicosidase, α -amilase pancreática, lipase pancreática e colesterol esterase pancreática. Micelização de colesterol e ligação ao ácido biliar.	-	Constatou-se inibição da α -amilase pancreática, da α -glicosidase, da colesterol esterase, da micelização do colesterol e da ligação dos ácidos biliares. No entanto, o extrato não inibiu a lipase pancreática.	[52]
Antioxidante	Índia	Extrato aquoso de folhas frescas	Determinação de fenóis totais por Folin-Ciocalteu. Determinação de flavonoides e flavonóis totais por espectrofotometria. Determinação do potencial antioxidante total pelo poder antioxidante de redução férrica.	Determinação de fenóis e flavonoides totais.	Verificou-se que os fenóis totais correspondem a 120 mg/g equivalente ácido gálico. O teor de flavonoides e flavonóis totais corresponderam a 40,5 e 12,25 mg/g equivalente em quercetina, respectivamente. Quanto ao potencial antioxidante total do extrato foi de 85 μ M/g.	[62]
Antioxidante	Tailândia	Extrato (20:80, v/v) de folhas secas	Ensaio de capacidade de absorção de radicais de oxigênio, determinação de fenóis e flavonoides totais. Ensaio de inibição da formação de AGE, da viabilidade celular e do estresse oxidativo e detecção de expressão gênica do metabolismo lipídico por células HepG2.	-	Observou-se que o teor total de antioxidantes foi de 9307 \pm 364 equivalente trolox por mM/Kg, total de polifenóis 218 \pm 1 equivalente ácido gálico, flavonoides totais 286 \pm 12 equivalentes quercetina. Na concentração de 2,5 a 10 mg/mL o extrato pode inibir 10-45% da formação de AGE. Concentração de 2000-3000 mg/L reduz significativamente a viabilidade celular e > 100 mg/L o estresse oxidativo. A concentração de 600 mg/L reduziu significativamente a expressão de HMG-CoAR, e os genes PPAR α 1 e PPAR γ em células HepG2.	[55]

Atividade farmacológica	País	Extrato / Fração / Isolado	Método/Alvo	Fitoquímica	Resultados	Referências
Antioxidante	Índia	Pó das folhas secas em diferentes temperaturas	Determinação do total de antioxidante pelo método do fosfomolibdênio e eliminação dos radicais livres por DPPH. Ensaio de inibição da α -glicosidase e da lipase	Determinação de fenóis e flavonoides totais.	Constatou-se com relação aos efeitos da temperatura do forno sobre o pó das folhas que a maior concentração de compostos fenólicos foi encontrada na temperatura de 100 °C por 15 min. com total de 33 mg/Kg equivalente ácido gálico. O máximo de 33,87 mg/Kg equivalente quercetina foi a 150 °C por 5 min. A maior atividade antioxidante foi observada na temperatura de 150 °C por 10 min. com 0,020 trolox equivalente, enquanto que a maior atividade DPPH foi a 150 °C por 30 min. As enzimas α -glicosidase e lipase pancreática tiveram sua atividade reduzida com aumento da temperatura e tempo de exposição.	[48]
Antioxidante	Tailândia	Extrato aquoso de folhas secas	Determinação da glicação da albumina sérica. Ensaio de inibição da formação de AGE e determinação de frutamina e grupos tióis proteicos.	Determinação de fenólicos totais.	Observou-se que o teor de fenólicos totais correspondeu a 38,56 \pm 1,50 mg equivalentes ácido gálico. A capacidade de inibir a formação de AGE numa concentração do extrato de (0,5-2,0 mg/mL) foi de 14,52 - 40,65% na glicação da glicose e 45,82 - 65,43 na glicação da frutose. Verificou-se também redução na concentração de frutamina e de tióis proteicos.	[56]
Antioxidante	Nigéria	Extrato aquoso, hidrometanólico (50:50, v/v), Metanólico, hidroetanólico (50:50, v/v) e Etanólico, do pó de folhas secas	Determinação da atividade antioxidante.	Determinação qualitativa de alcaloides, esteroides, terpenoides, saponinas, flavonoides, fenóis, glicosídeos cardiotônicos, glicosídeos cumarínicos e antraquinonas.	Nenhuma variação fitoquímica foi encontrada nos extratos. O extrato 100% metanólico apresentou a maior capacidade inibitória de radicais livres no teste DPPH (33,19%) em 300 μ g/mL.	[57]

Atividade farmacológica	País	Extrato / Fração / Isolado	Método/Alvo	Fitoquímica	Resultados	Referências
Anti-hiperglicêmica	Bangladesh	Extrato hidroetanólico (80%) do pó de folhas secas.	Determinação da inibição da atividade da α -amilase. in situ: de seis segmentos diferentes do trato gastrointestinal (GI), para avaliar potencial em interferir na absorção da glicose a nível intestinal.	-	Foi elucidado que <i>M. oleifera</i> é capaz de inibir a absorção de glicose pela inibição da α -amilase. Constatou-se redução significativa da atividade da α -amilase após 1-1,5 h. O pó das folhas apresentou elevada capacidade de adsorção de glicose em diferentes concentrações de glicose em solução.	[69]
Anti-hiperglicêmica	China	Frações ricas em polissacarídeos da solução etanólica a 40% (MLP-1), 60% (MLP-2) e 80% (MLP-3).	Determinação da inibição da atividade das enzimas α -amilase e α -glicosidase.	Polissacarídeos xilose, manose, glicose, galactose e arabinose)	Todas as frações conseguiram reduzir de forma significativa as atividades das enzimas α -amilase e α -glicosidase, porém a MLP-3 na concentração de 0,1 mg/mL reduziu em 88,27% a primeira e 89,68% a segunda.	[54]
Anti-hiperglicêmica e antioxidante	Uganda	Extrato aquoso, de folhas secas ao sol trituradas	Determinação de atividade antioxidante e quelação de metais (Fe^{2+} e Cu^{2+}). Ensaio de inibição da α -amilase pancreática e da α -glicosidase. Determinação da peroxidação lipídica induzida por Fe^{2+} em isolados homogeneizados do pâncreas de ratos.	Determinação de fenóis por CLAE-DAD: isoquercitrina 64,53 mg/g; ácido clorogênico 50,69 mg/g; quercetina 47,91 mg/g; ácido elágico 33,15 mg/g; ácido gálico 32,45 mg/g; quercitrina 29,42 mg/g; canferol 18,23 mg/g; rutina 15,27 mg/g; epicatequina 10,03 mg/g, e catequinas 9,98 mg/g. Determinação de fenólicos totais: 29,20 mg por equivalente grama de ácido gálico. Determinação de flavonoides totais: 17,48 mg por equivalente grama de quercetina.	Observou-se inibição significativa da α -amilase pancreática e da α -glicosidase com IC50 correspondente a 6,49 e 4,73 μ g/mL respectivamente. Verificou-se elevado potencial antioxidante com IC50 do DPPH de 14,18 μ g/mL e a IC50 na quelação do cobre e do ferro foi de 3,14 μ g/mL e 3,23 μ g/mL respectivamente. Em relação ao pâncreas homogeneizado na presença de Fe^{2+} , a IC50 na redução da formação de ácido malondialdeído (MDA) fruto da peroxidação lipídica foi de 27, 85 μ l/mL.	[53]

Atividade farmacológica	País	Extrato / Fração / Isolado	Método/Alvo	Fitoquímica	Resultados	Referências
Anti-hiperglicêmica	Indonésia	Extrato em tampão fosfato de folhas frescas e de folhas secas nas concentrações de: 1%, 5%, 10% e 15%.	Inibição da atividade da enzima α -glicosidase.	-	Verificou-se maior capacidade inibitória da α -glicosidase nos extratos das folhas frescas que nos extratos de folhas secas, com maior inibição na concentração de 15%, cuja atividade inibitória foi de 83,94% e 81,39%, respectivamente, em pH 7.	[70]
Anti-hiperglicêmica, antioxidante, antimicrobiana e antifúngica	África do Sul	Extrato etanólico, hidrometanólico (50%) acetônico e aquoso, do pó das folhas secas, da raiz principal e das raízes laterais.	Determinação de atividade antioxidante, potencial redutor férrico (FRAP) e inibição da atividade da α -glicosidase. Determinação de fenólicos totais. Bioensaio de atividade antifúngica (<i>Candida albicans</i>) e de atividade antimicrobiana.	Fenois, taninos e flavonoides	As folhas apresentam maior teor de fenólicos. Todos os extratos apresentaram fraca atividade antifúngica. As folhas apresentaram melhor atividade antimicrobiana. O teste DPPH demonstrou que todas as partes da planta possuem elevado potencial antioxidante, com destaque de EC50 para as raízes: raiz principal (0,057 μ g/mL), raízes laterais (1,23 μ g/mL) e folhas (20,54 μ g/mL). Percebeu-se que as folhas obtiveram maior potencial redutor férrico. Na atividade antidiabética as folhas apresentaram maior atividade, inclusive assemelhando-se ao padrão (acarbose).	[63]
Anti-hiperglicêmica	Nigéria	Extrato aquoso (decocção), metanólico, acetato de etila e hexânico (soxhlet) de folhas, raízes e sementes.	Inibição da atividade das enzimas α -amilase e α -glicosidase. Atividade de antiglicação.	-	Constatou-se que o extrato metanólico e o hexânico das folhas, na concentração de 10 mg/mL apresentaram maior inibição da α -amilase com IC50 de 8,217 \pm 0,792 mg/mL e 9,397 \pm 0,298 mg/mL respectivamente. Quanto à α -glicosidase, o extrato hexânico das raízes, seguido do extrato aquoso das folhas, ambos na concentração de 1 mg/mL, promoveram maior inibição com IC50 respectivo de 0,382 \pm 0,006 mg/mL e 1,480 \pm 0,017 mg/mL. O extrato hexânico das raízes e o aquoso das sementes obtiveram maior potencial antiglicação com IC50 de 0,772 \pm 0,040 mg/mL e 0,882 \pm 0,046 mg/mL.	[64]

AGE: do inglês, Produtos finais de glicação avançada; HMG-CoAR: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase; PPAR (α 1, γ): Receptores ativados por proliferadores de peroxissomos.

TABELA 3: Compilação de estudos não-clínicos *in vivo* relatados com as folhas da *Moringa oleifera*.

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/ Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica	Japão	Pó das folhas secas	Inexistente	200 mg/Kg, oral (gavagem, diluído em água), 1 dia	Ratos propensos à hiperglicemia (Goto-Kakizaki)	Ratos machos Goto-Kakizaki e Wistar	Foram observadas redução da glicose sanguínea e da intolerância à glicose em ambos tipos de ratos.	[46]
Anti-hiperglicêmica e antidislipidêmica	Bangladesh	Pó grosso das folhas secas	Etanólico	200 mg/Kg, intraperitoneal, 7 dias	Ratos induzidos por 100 µL de adrenalina, via intraperitoneal por 5 dias consecutivos	Ratos albinos	Constatou-se redução significativa da concentração da glicose sérica, do colesterol e dos triglicerídeos.	[80]
Anti-hiperglicêmica	Índia	Folhas frescas	Aquoso	100, 200 e 300 mg/Kg, oral, 21 dias	DM induzida por STZ	Ratos machos albinos Wistar	Observou-se que a dose de 200 mg/Kg foi a mais efetiva na redução da glicemia sanguínea (redução de 69,2%) e da glicemia pós-prandial (redução de 51,2%) principalmente nos ratos severamente diabéticos. Além disso, verificou-se também um aumento de 10,9% na hemoglobina.	[14]
Anti-hiperglicêmica e antidislipidêmica	Índia	Pó das folhas secas	Aquoso	200 mg/Kg, oral, 60 dias	Ratos insulino-dependentes por dieta rica em frutose e ratos diabéticos induzidos por STZ.	Ratos machos Wistar	Verificou-se que a dose de 200 mg/Kg inibiu o ganho de massa corporal nos ratos insulino-resistentes (IR) e evitou a perda de massa excessiva nos ratos diabéticos (STZ). Além disso, preveniu a elevação da glicose sanguínea nos ratos IR, bem como elevou sua sensibilidade à insulina, reduzindo seus níveis plasmáticos. No grupo dos ratos STZ, elevou-se a concentração da insulina plasmática normalizando a glicose sanguínea. Quanto ao perfil lipídico, verificou-se redução da concentração sanguínea de triglicerídeos, colesterol total, LDL-C e VLDL-C em todos os grupos tratados com extrato e elevação do HDL-C nos ratos STZ.	[81]

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica e antioxidante	Egito	Pó das folhas secas	Aquoso	200 mg/Kg, oral, 8 semanas	DM induzida por STZ	Ratos machos albinos Sprague-Dawley	Verificou-se redução significativa na concentração plasmática da glicose em jejum, bem como elevação sérica de GHS e redução de MDA demonstrando seu potencial anti-hiperglicêmico e antioxidante. Ademais, notou-se crescimento significativo nas áreas de coloração roxa de Gomori e redução na porcentagem das fibras de colágeno pancreáticas, além de aumento nas ilhotas de Langerhans e no número de células β pancreáticas	[75]
Anti-hiperglicêmica	Nigéria	Comprimido de pó das folhas secas	Inexistente	100, 200, 300 mg/Kg, oral (dissolvido em 0,5mL de água), 1 dia, única dose	DM induzida por aloxano	Ratos Wistar albinos de ambos os sexos	Após 8 horas da administração da dose, observou-se redução máxima da glicose sanguínea em 54,4%, 72,5% e 79,2% para os grupos tratados com as doses de 100, 200 e 300 mg/Kg respectivamente, sendo mais efetivas que o fármaco padrão glibenclamida com apenas 40,5%.	[51]
Anti-hiperglicêmicaantidislipidêmica e hepatoprotetora	Egito	Pó das folhas secas	Aquoso	250 mg/Kg, oral, 18 dias	DM induzida por aloxano	Ratos fêmeas albinas Wistar	Observou-se a normalização dos níveis séricos de glicose, colesterol e MDA nos ratos diabéticos. Além disso, houve regeneração dos danos causados aos hepatócitos e às células β pancreáticas.	[74]
Anti-hiperglicêmica e toxicológica	Nigéria	Pó das folhas secas	Etanólico	200 mg/Kg, oral, 2 x ao dia, 5 dias	DM induzida por aloxano	Ratos albinos adultos Wistar de ambos os sexos	Constatou-se intensa redução na concentração plasmática da glicose, bem como ausência de citotoxicidade. Porém, verificou-se redução na concentração de bicarbonato plasmático indicando a possibilidade de intoxicação por acidose. Vale salientar que tal redução foi menor quando comparada com os ratos tratados com metformina.	[62]
Anti-hiperglicêmica e antioxidante	Nigéria	Pó das folhas secas de <i>M. oleifera</i> ; Pó das sementes de <i>Myristica fragrans</i>	Aquoso	Doses não definidas, oral, 1 semana	DM induzida por aloxano	Ratos machos Wistar albinos	Ambos extratos promoveram redução significativa da concentração de glicose plasmática. Além disso, observou-se redução significativa na concentração plasmática de MDA e elevação da GHS, GPx, CAT e SOD.	[63]

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica e antilipídêmica	Inglaterra	Pó das folhas	Metanólico	300, 600 mg/Kg, oral, 6 semanas	DM induzida por aloxano	Ratos machos Wistar	Observou-se que ambas as doses do extrato promoveram a melhora da tolerância intraperitoneal da glicose nos ratos diabéticos, sem diferenças significativas entre si. A redução na concentração da glicose sanguínea foi de 76% e 84% nas dosagens de 300 e 600 mg/Kg respectivamente, além de elevar a concentração plasmática de insulina. Também houve redução nos níveis de triglicerídeos e colesterol plasmático, inibição do aumento do LDL-C e elevação do HDL-C em ambas as dosagens. A dose de 300 mg/Kg promoveu aumento significativo da enzima glicogênio sintase e a absorção de glicose nos tecidos tratados com extrato foi de 49% e 59% com as dosagens correspondentes a 300 mg e 600 mg/Kg.	[72]
Anti-hiperglicêmica	Estados Unidos	Folhas frescas	Aquoso concentrado em isotiocianatos	Dieta muito rica em gordura administrada juntamente com 5% do extrato concentrado ad libitum, oral, 3 meses	Obesidade induzida por dieta rica em gorduras.	Camundongos machos C57BL/6J	Verificou-se redução na concentração de glicose sanguínea no teste de intolerância à glicose, bem como nos níveis de insulina, leptina, resistina e colesterol. Vale salientar que a sensibilidade dos tecidos à insulina também foi elevada.	[79]
Anti-hiperglicêmica e toxicológica	Egito	Pó das folhas secas	Inexistente	0, 150, 329, 485 mg/Kg, oral (incorporado na alimentação), 56 dias	Animais saudáveis	Coelhos machos Nova Zelândia brancos	Constatou-se redução significativa na concentração da glicose plasmática nas doses de 150 e 329 mg/Kg, bem como aumento na hemoglobina. Contudo, a dose de 485 mg/Kg causou deformação de eritrócitos, danos aos tecidos hepáticos e renais, além de elevar a glicose plasmática.	[47]

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/ Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica e antidislipidêmica	Paquistão	Pó das folhas secas	Etanólico	0,125, 250, 500, 1000 mg/Kg, oral, 14 dias	DM induzida por STZ	Ratos machos Sprague-Dawley	Foi observado que a dose mais efetiva para a redução da concentração plasmática da glicemia foi a de 1000 mg/Kg, com redução de 16% no teste agudo e 53% no teste subcrônico. Com relação a perda de peso corporal, quanto maior a dose, maior a perda de peso corporal. Além disso, as doses de 250 e 500mg/Kg elevaram o HDL-C e reduziram o LDL-C e o colesterol total.	[84]
Anti-hiperglicêmica e retinoprotetora	Nigéria	Pó das folhas secas	Etanólico	300 mg/Kg extrato; 300 mg/Kg extrato + sitagliptina 50 mg/Kg, oral, 42 dias	DM induzida por aloxano	Ratos Wistar de ambos os sexos	Foi constatado que quando administrados de forma isolada a sitagliptina e o extrato apresentam propriedades anti-hiperglicêmicas. Contudo, quando administrados de forma concomitante essa atividade é reduzida acarretando danos na retina como lesões e catarata. Vale salientar que a administração de 300 mg/Kg do extrato inibiu danos na retina.	[85]
Anti-hiperglicêmica e antioxidante	Egito	Pó das folhas secas	Aquoso	100 mg/Kg, oral, 14 dias	DM induzida por aloxano	Ratos albinos	Foi verificado nos ratos diabéticos tratados com o extrato redução na glicemia de jejum, elevação nos níveis de insulina e redução da resistência à insulina, bem como redução nos níveis de creatinina e ureia plasmáticos. Além disso, a capacidade antioxidante total permaneceu inalterada quando comparada com o grupo controle e houve aumento significativo na produção de IFN- γ .	[86]
Anti-hiperglicêmica	Benin	Pó das folhas	Etanólico	200, 400, 600 mg/Kg, oral, 8 semanas	Obesidade e estado pré-diabético induzido por dieta rica em gorduras	Camundongos machos C57BL/6	Observou-se que todas as doses conseguiram reduzir a concentração glicêmica no teste de tolerância à glicose a nível não-diabético. O extrato de 400 mg/Kg obteve maior aumento na produção de insulina, sendo que todos os extratos reduziram a concentração plasmática de glicose a níveis não-diabéticos. É importante destacar que também ativam a via insulino-dependente de Akt (proteína-quinase) elevando a produção de proteínas musculares GLUT4.	[73]

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/ Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica, antilipidêmica e cardioprotetora	Egito	Pó das folhas secas	Aquoso	200, 400 mg/Kg, oral, 30 dias	DM induzida por aloxano	Ratos machos albinos adultos	Constatou-se que ambas as doses elevaram significativamente a concentração de insulina sérica, reduziram a glicose plasmática, bem como o colesterol, os triglicérides, a creatinina e a ureia sérica; sendo a dose de 400 mg/Kg mais efetiva. Pode-se também abordar que essa dose restaurou a aparência do músculo cardíaco com discos intercalares intactos e sarcoplasmas e núcleos normais.	[67]
Anti-hiperglicêmica	Malásia	Pó das folhas secas	Hidroetanólico (95%, 75%, 50%, 25% (v/v); Aquoso Fração butanólica do extrato hidroetanólico a 95%	Teste hipoglicêmico em ratos saudáveis, 1000 mg/Kg, oral, 1 dose. Teste de tolerância à glicose intraperitoneal em ratos saudáveis, 500 mg/Kg de glicose, intraperitoneal, 1 dose Teste anti-hiperglicêmico em ratos diabéticos dose múltipla, 1000 mg/Kg, oral, 14 dias Teste anti-hiperglicêmico da fração butanólica, 500 mg, Oral, 1 dose	DM induzida por STZ	Ratos machos Sprague-Dawley	Os extratos hidroetanólicos (95, 75, 50, 25%) e o aquoso não apresentaram efeitos hipoglicemiantes nem promoveram mudanças no teste intraperitoneal de tolerância à glicose em ratos saudáveis. Porém, nos ratos diabéticos, todos os extratos, em doses múltiplas promoveram reduções significativas na concentração de glicose plasmática após 7 e 14 dias de tratamento com destaque para o extrato hidroetanólico a 95% e o aquoso que reduziram 64,07% e 60, 06% respectivamente. No tratamento com dose única, os extratos 95% e 75% conseguiram reduzir a glicose em 30,28 e 18,05% respectivamente. A fração butanólica do extrato etanólico a 95% realizou atividade significativa anti-hiperglicêmica, e foram identificados os compostos ácidos criptoclorogênico, canferol 3-O-glicosídeo e quercetina 3-β-glicosídeo.	[78]

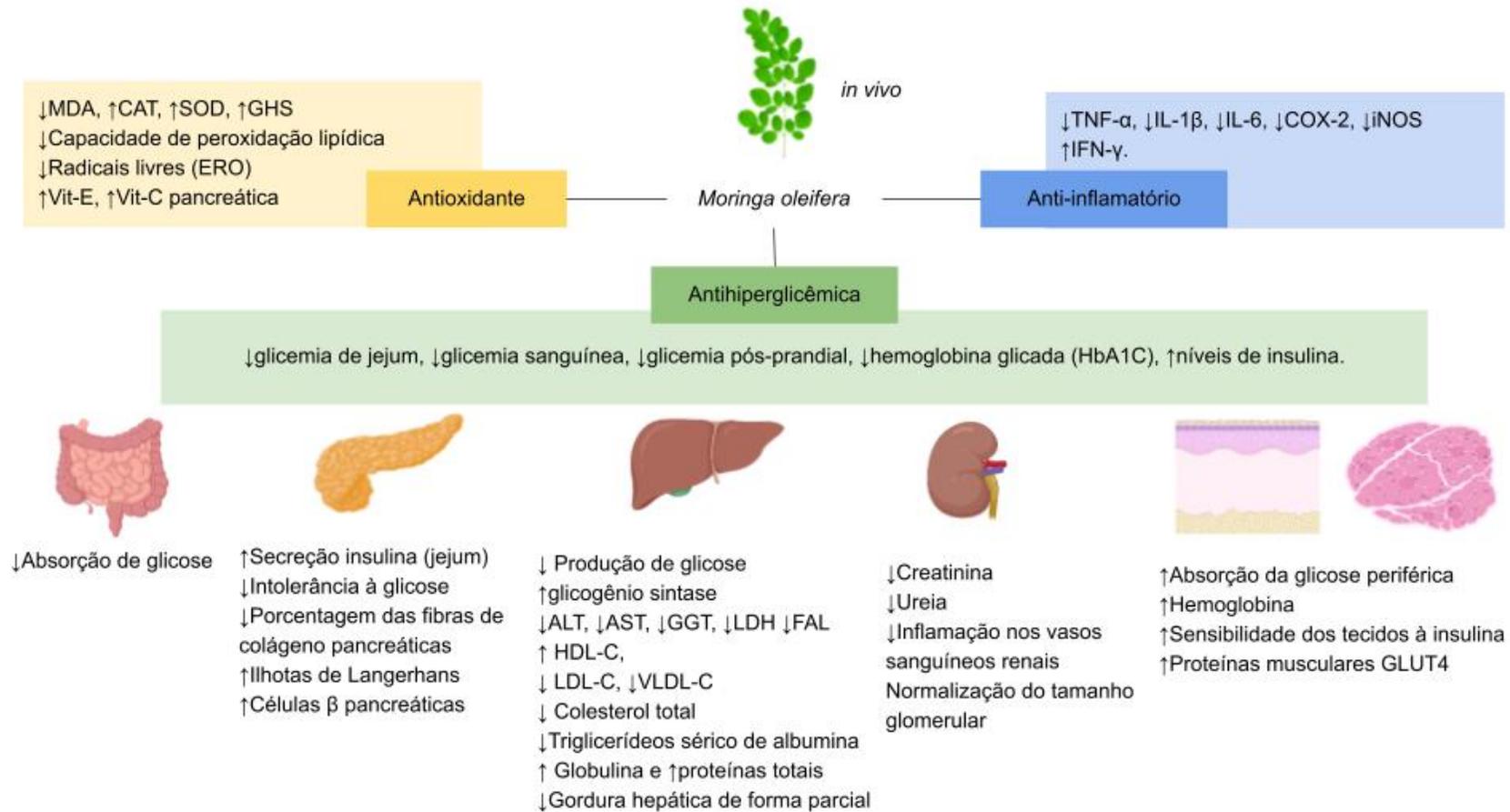
Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica e antiesteatose hepática	Coreia do Sul	Pó das folhas secas	Aquoso fermentado por <i>Lactobacillus sakei</i> , <i>L. plantarum</i> , e <i>L. brevis</i>	250 mg/Kg, oral, 10 semanas	Obesidade induzida por dieta rica em gorduras	Camundongos machos C57BL/6J	Os ratos tratados com o extrato fermentado apresentaram menor tolerância à glicose e significativa redução nos níveis de gordura hepática (redução da expressão dos múltiplos genes sintetizadores de lipídios e histologia hepática), assemelhando-se a dos ratos saudáveis. Enquanto isso, os ratos tratados com extrato não fermentado conseguiram reduzir a gordura hepática de forma parcial.	[88]
Anti-hiperglicêmica, anti-inflamatória, antioxidante e renoprotetora	África do Sul	Pó das folhas secas	Metanólico	250 mg, oral, 6 semanas	DM induzida por STZ	Ratos machos adultos Wistar	Verificou-se redução significativa da concentração plasmática da glicose nos ratos tratados, bem como em seu peso total e relativo renal. Também, percebeu-se redução nos níveis de creatinina e MDA; elevação nas enzimas CAT, SOD e GHS, com redução da GPx. Além disso, Interleucina-6 e TNF- α foram reduzidas e os danos renais foram reduzidos quando comparados com o grupo diabético sem tratamento.	[89]
Anti-hiperglicêmica e antioxidante	Brasil	Pó das folhas frescas	Aquoso/ Fração rica de Proteína Isolada das Folhas de <i>M. oleifera</i> (MO-LPI)	500 mg/Kg, intraperitoneal, 7 dias	DM induzida por aloxano	Camundongos machos	Observou-se redução significativa de 56,2% da concentração da glicose plasmática nos ratos tratados. Nenhuma alteração foi encontrada nos níveis de insulina plasmática. Também não se constatou alteração com relação aos níveis de SOD, porém a atividade da CAT aumentou 58,6% nos ratos tratados. Já os níveis de MDA nos ratos tratados foram semelhantes aos dos ratos não diabéticos.	[90]

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/ Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica, antilipídêmica, anti-inflamatória e renoprotetora.	Coreia do Sul	Folhas secas	Etanólico	150 mg/Kg, oral, 5 semanas	Camundongos C57BLKS/J larrm+/Leprdb	Camundongos C57BLKS/J larrm+/Leprdb	Verificou-se redução significativa na concentração da glicose sérica dos ratos tratados com o extrato, além de elevação nos níveis de insulina e redução do triglicerídeo e do LDL-C. Também se observou redução inflamatória nos vasos sanguíneos renais e normalização do tamanho glomerular com redução expressiva dos genes TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2, e iNOS.	[71]
Anti-hiperglicêmica	Índia	Pó das folhas secas	Aquoso	100 mg/Kg, oral, 3 semanas (ratos induzidos por STZ) 200 mg/Kg, oral, 3 semanas (ratos induzidos por dieta rica em gorduras)	DM induzida por STZ em ratos Wistar; DM induzida por dieta rica em gorduras e ratos C57BL/6	Ratos Wistar fêmeas Camundongos fêmeas C57BL/6	As doses de 100, 200 mg/Kg reduziram os níveis de glicose sanguínea nos ratos diabéticos. Além disso, reduziram a tolerância à glicose em ratos normais e também nos diabéticos.	[91]
Anti-hiperglicêmica e indutora de foliculogênese	Indonésia	Folhas frescas	Aquoso	250, 500 mg/Kg, oral, 14 dias	Síndrome do Ovário Policístico (SOP) induzido por testosterona	Ratas fêmeas Wistar adultas	Os extratos causaram redução significativa nos níveis de insulina quando comparado com o grupo controle SOP. Os extratos promoveram foliculogênese significativamente aumentada em número e diâmetros dos folículos de Graaf com melhores resultados que os ratos saudáveis dos grupos e os do grupo com SOP tratados com metformina.	[92]
Anti-hiperglicêmica e cicatrizante	Brasil	Pó das folhas secas	Aquoso	100 mg/Kg, oral, 10 dias.	DM induzida por STZ	Ratos Wistar adultos	Observou-se redução significativa da concentração da glicose sanguínea nos ratos saudáveis ou diabéticos tratados com o extrato. Também se notou maior contração da área da ferida nos ratos tratados com o extrato, bem como redução significativa da expressão sérica de TNF- α , IL-1 β e IL-6.	[93]

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/ Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica, anti-inflamatória, antilipidêmica, renoprotetora e hepatoprotetora.	Arábia Saudita	Pó das folhas secas	Etanólico/fração de acetato de etila	200 mg/Kg, oral, 30 dias	DM induzida por STZ	Ratos machos Sprague-Dawley	Verificou-se, nos ratos tratados com o extrato, redução significativa da concentração de hemoglobina glicada, glicose sanguínea e elevação dos níveis de insulina. Constatou-se também aumento sérico de albumina, globulina e proteínas totais, bem como redução de creatinina, ALT, LDH e FAL. Outras reduções foram observadas no colesterol total, triglicerídeo total, LDL-C, porém houve aumento do HDL-C. Percebeu-se, além disso, diminuição de MDA e elevação na concentração de GPx, GST, CAT, SOD, Vit-E, GSH, e Vit-C pancreática. Por fim, observou-se redução significativa da expressão de TNF- α , IL-6 e IL-1 β .	[76]
Anti-hiperglicêmica e antilipidêmica	México	Pó das folhas secas	Inexistente	700 mg/Kg, oral, 3 semanas	Síndrome Metabólica induzida por dieta rica em gorduras	Ratos machos Wistar	Observou-se redução na glicemia de jejum, na tolerância à glicose, nos níveis de triglicerídeos e na circunferência abdominal dos ratos tratados.	[49]
Anti-hiperglicêmica, antilipidêmica antioxidante	Malásia	Pó das folhas secas	Metanólico/com posto isolado ácido gálico-4-O- β -D-glicopiranosídeo (GAGP)	100, 200 e 400 mg/Kg, oral, 4 semanas	DM induzida por aloxano	Ratos machos Sprague Dawley	As doses apresentaram redução significativa na concentração de glicose sanguínea já no 8º dia de tratamento, bem como diminuíram os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos, LDL-C, HDL-C, FAL, ureia e creatinina. Notou-se também aumento na atividade da CAT, níveis próximos à normalidade da GSH e redução significativa da capacidade de peroxidação lipídica.	[94]
Anti-hiperglicêmica	México	Pó das folhas secas	Inexistente	50 mg/Kg, oral, 8 semanas	DM induzida por aloxano	Ratos machos Sprague Dawley	Constatou-se que os ratos diabéticos em tratamento com <i>M. oleifera</i> apresentaram redução na glicemia sanguínea quando comparados com os diabéticos sem tratamento.	[50]

Atividade farmacológica	País	Planta	Extrato/fração	Dose/Via/ Duração	Método	Modelo animal	Resultados	Ref.
Anti-hiperglicêmica e hepatoprotetora	África do Sul	Pó das folhas secas	Metanólico	250 e 500 mg/Kg, oral, 54 dias	DM induzida por STZ	Ratos machos Wistar	Verificou-se que a glicemia de jejum dos ratos tratados com 500 mg/Kg foi significativamente reduzida, enquanto os ratos tratados com a dose de 250 mg/Kg não apresentaram tal diferença frente aos diabéticos não tratados. Ambos extratos elevaram a concentração plasmática da insulina em jejum, bem como reduziram a intolerância à glicose. Com relação às enzimas hepáticas, houve redução significativa de ALT, AST e GGT, sendo que a dose de 500 mg/Kg mais efetiva para GGT. Além disso, os ratos tratados com os extratos não apresentaram alterações ou danos hepáticos com os ratos diabéticos não tratados.	[95]
Anti-hiperglicêmica, antioxidante e cardioprotetora	Índia	Pó das folhas secas	Metanólico	300 mg/Kg, oral, 60 dias	DM induzida por STZ	Ratos machos albinos Sprague Dawley	Observou-se redução significativa até concentrações normais de glicose sanguínea periférica, glicose sérica e hemoglobina glicada (HbA1C) nos ratos diabéticos tratados com o extrato. Houve também elevação da insulina plasmática e das enzimas antioxidantes SOD, CAT, GPx e GSH. Além disso, percebeu-se redução de substâncias originadas pela peroxidação lipídica como as reativas do ácido tiobarbitúrico, hidroperóxidos e dienos conjugados. Por fim, constatou-se melhorias na histopatologia cardíaca ao se comparar com ratos diabéticos sem tratamento.	[77]

GRÁFICO 3: Compilação dos resultados dos estudos *in vivo* relatados com as folhas da *Moringa oleifera*.



Conclusão

Diante do exposto, ao final da análise dos estudos sobre o uso das folhas de *M. oleifera* para o tratamento do diabetes, aqui elencados, não foi possível concluir sobre sua eficácia e segurança não-clínica. Embora o tratamento com o pó das folhas e com extratos tenha exibido atividade antidiabética significativa nos estudos *in vitro* e *in vivo*, a ausência de padronização metodológica no desenvolvimento dos estudos e nos produtos avaliados diminuí a força das evidências constatadas. Em suma, ainda que os resultados dos estudos não-clínicos sejam muito promissores para a ação antidiabética e tenham apresentado efeitos adversos apenas em doses acima das avaliadas nos estudos farmacológicos, mais pesquisas a longo prazo e estudos em humanos usando extratos com controle fitoquímico (quali e quantitativo) devem ser conduzidos para a obtenção de evidências clínicas confiáveis de segurança e eficácia. Adicionalmente, faz-se necessário ainda estabelecer o teor do(s) marcador(es) químico(s) para as folhas de *M. oleifera* que possa ser correlacionado à resposta farmacológica e assegurar a qualidade da matéria-prima.

Referências

1. Veiga Júnior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? **Quim Nova**. 2005; 28(3): 519-528. ISSN 0100-4042. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>].
2. Khan H. Medicinal plants in light of history: recognized therapeutic modality. **Evid Based Compl Altern Med**. 2014; 19(3): 216-219. ISSN 1741-427X. [<https://doi.org/10.1177%2F2156587214533346>].
3. Raskin I, Ripoll C. Can an apple a day keep the doctor away?. **Curr Pharm Des**. 2004; 10: 3419-3429. ISSN 1381-6128. [<https://doi.org/10.2174/1381612043383070>].
4. Le Couteur P, Bureson J. **Os botões de Napoleão**: as 17 moléculas que mudaram a história. Rio de Janeiro: Zahar, 2006. ISBN 9788571109247.
5. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **J Nat Prod**. 2020. 83(3): 770-803. ISSN 1520-6025. [<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>].
6. Ma ZF, Ahmad J, Zhang H, Khan I, Muhammad S. Evaluation of phytochemical and medicinal properties of Moringa (*Moringa oleifera*) as a potential functional food. **S Afr J Bot**. 2020; 129: 40-46. ISSN 0254-6299. [<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.12.002>].
7. Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH. *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. **Phytother Res**. 2007; 21: 17-25. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.2023>].
8. Zaku SG, Emmanuel S, Tukur AA, Kabir A. *Moringa oleifera*: an underutilized tree in Nigeria with amazing versatility: a review. **Afr J Food Sci**. 2015; 9(9): 456-461. ISSN 1996-0794. [<https://doi.org/10.5897/AJFS2015.1346>] [<https://academicjournals.org/journal/AJFS/article-full-text-pdf/85D538355442>].
9. Barichella M *et al*. Nutritional characterisation of Zambian *Moringa oleifera*: acceptability and safety of short-term daily supplementation in a group of malnourished girls. **Int J Food Sci Nutr**. 2018; 70(1): 107-115. ISSN 0963-7486. [<https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1475550>].

10. Moyo B, Masika PJ, Mar LJ, Hugo A, Muchenje V. Nutritional characterization of *Moringa oleifera* Lam.) leaves. **Afr J Biotechnol.** 2011; 10(60): 12925-12933. ISSN 1684-5315. [<https://doi.org/10.5897/AJB10.1599>].
11. Leone A, Spada A, Battezzati A, Schiraldi A, Aristil J, Bertoli S. Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: an overview. **Int J Mol Sci.** 2015; 16: 12791-12835. ISSN 1422-0067. [<https://doi.org/10.3390/ijms160612791>].
12. Gopalakrishnan L, Doryia K, Kumar DS. *Moringa oleifera*: a review on nutritive importance and its medicinal application. **Food Sci Human Wellness.** 2016; 5(2): 49-56. ISSN 2213-4530. [<https://doi.org/10.1016/j.fshw.2016.04.001>].
13. Gandji K, Chadare FJ, Idohou R, Salako VK, Assogbadjo AE, Kakai RLG. Status and utilization of *Moringa oleifera* Lam: a review. **Afr Crop Sci J.** 2018; 26(1): 137-156. ISSN 1021-9730. [<http://dx.doi.org/10.4314/acsj.v26i1.10>].
14. Jaiswal D, Rai PK, Kumar A, Mehta S, Watal G. Effect of *Moringa oleifera* Lam. leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats. **J Ethnopharmacol.** 2009; 123: 392-396. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.03.036>].
15. Lin M, Zhang J, Chen X. Bioactive flavonoids in *Moringa oleifera* and their health-promoting properties. **J. Funct. Foods.** 2018; 47: 469-479. ISSN 1756-4646. [<https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.06.011>].
16. Rangel MS. *Moringa oleifera*: um purificador natural de água e complemento alimentar para o nordeste do Brasil. 2007. Disponível em: [<http://www.jardimdeflores.com.br/floresefolhas/A10moringa.htm>]. Acesso em: 25 fev. 2020.
17. Silva GV, Souto JS, Santos JB. Cultivo de moringa: importância nutricional, uso e aplicações. **Meio Ambiente (Brasil).** 2019; 1(3): 23-32. ISSN 2675-3065. Disponível em: [<https://meioambientebrasil.com.br/index.php/MABRA/article/view/38/36>]. Acesso em: 22 mai. 2020.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. **RDC nº 26**, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 14 mai. 2014. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf]. Acesso em: 30 jul. 2019.
19. Carvalho ACB, Lana TN, Perfeito JPS, Silveira D. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impact of the new legislation on traditional medicines. **J Ethnopharmacol.** 2018; 212: 29-35. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.040>].
20. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. **RDC nº 243**, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 27 jul. 2018. Disponível em: [http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/]. Acesso em: 30 jul. 2019.
21. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. **Resolução-RE nº 1.478** de 03 de junho de 2019. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 04 jun. 2019. Disponível em: [<https://crn7.org/index.php/ultimas-noticias/336-resolucao-re-n-1-478-de-3-de-junho-de-2019>]. Acesso em: 11 ago. 2019.
22. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Editora Clannad, 2019. 491p. Disponível em: [<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>]. Acesso em: 15 ago. 2019.

23. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes *Mellitus*: a Review of Multi-Target drugs. **Molecules**. 2020; 25(8): 1-20. ISSN 1420-3049. [<https://doi.org/10.3390/molecules25081987>].
24. Mbikay M. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leave in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. **Front. Pharmacol.** 2012; 3(1): 1-12. ISSN 1663-9812. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00024>].
25. Padayachee B, Baijnath H. An overview of the medicinal importance of Moringaceae. **J Med Plants Res.** 2012; 6(48): 5831-5839. ISSN 1996-0875. [<https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text-pdf/BA35BA323431>].
26. Shahzad U, Khan MA, Jaskani JM, Khan IA, Korban SS. Genetic diversity and population structure of *Moringa oleifera*. **Conserv. Genet.** 2013; 11: 1161-1172. ISSN 1566-0621. [<https://doi.org/10.1007/s10592-013-0503-x>].
27. **The Plant List.** (2020). Version 1.1. Disponível em: [<http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/tro-21400003>]. Acesso em: 26 mar. 2019.
28. Ramachandran C, Peter KV, Gapalakrishnan PK. Drumstick (*Moringa oleifera*): a multipurpose indian vegetable. **Econ Bot.** 1980; 34(3): 276-283. ISSN 0013-0001. [<https://doi.org/10.1007/BF02858648>].
29. Alegbeleye O.O. How Functional Is *Moringa oleifera*? A review of its nutritive, medicinal, and socioeconomic potential. **Food Nutr Bull.** 2017; 39(1): 149-170. ISSN 0379-5721. [<https://doi.org/10.11772F0379572117749814>].
30. Nouman W, Basra SMA, Siddiqui MT, Yasmeen A, Gull T, Alcaide MAC. Potential of *Moringa oleifera* L. as livestock fodder crop: a review. **Turk J Agric For.** 2014; 38: 1-14. ISSN 1300-011X. [<http://dx.doi.org/10.3906/tar-1211-66>].
31. Santos ARF. **Desenvolvimento Inicial de *Moringa oleifera* Lam. sob condições de estresse.** São Cristóvão; 2010. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação e Estudos em Recursos Naturais] - Universidade Federal de Sergipe, UFS. São Cristóvão; 2010. Disponível em: [<http://livros01.livrosgratis.com.br/cp134670.pdf>]. Acesso em: 06 mar. 2020.
32. Seshadri S, Nambiar VS. **Kanjero (*Digera arvensis*) and Drumstick Leaves (*Moringa oleifera*): Nutrient Profile and Potential for Human Consumption.** In: Simopoulos AP, Gopalan C. World Review of Nutrition and Dietetics. Karger Medical and Scientific Publishers: Basel; 2003, v. 91: 41-59. [<https://doi.org/10.1159/000069927>].
33. Gupta S, Jain R, Kachhwaha S, Kothari SL. Nutritional and medicinal applications of *Moringa oleifera* Lam.: review of current status and future possibilities. **J Herb Med.** 2018; 11: 1-11. ISSN 2210-8033. [<https://doi.org/10.1016/j.hermed.2017.07.003>].
34. Panda DS, Ansari SA. Preformulation study on the gum of *Moringa oleifera*. **Malays. J. Pharm. Sci.** 2013; 11(2): 41-47. ISSN 1675-7319. [http://web.usm.my/mjps/mjps11022013/mjps11022013_5.pdf].
35. Fahey JW. *Moringa oleifera*: A review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties. Part 1. **Trees Life J.** 2005; 1(5): 1-15. ISSN 1559-1891. [<https://doi.org/10.1201/9781420039078.ch12>].
36. Mahmood KT, Mugal T, Haq IU. *Moringa oleifera*: a natural gift- a review. **J Pharm Sci Res.** 2010; 2(11): 775-781. ISSN 0975-1459. [<https://pdfs.semanticscholar.org/9438/104f5f3da8ba1ae394e8f07118adcd25af07.pdf>].
37. Pandey A, Pandey RD, Tripathi P, Gupta PP, Haider J, Bhatt S *et al.* *Moringa oleifera* Lam. (Sahijan) - A plant with a plethora of diverse therapeutic benefits: an updated retrospection. **Med Arom PI.** 2012; 1(1): 2-8. ISSN 2167-0412. [<https://doi.org/10.4172/map.1000101>].

38. Muhammad HI, Asmawi MZ, Khan NAK. A review on promising phytochemical, nutritional and glycemic control studies on *Moringa oleifera* Lam. in tropical and sub-tropical regions. **Asian Pac J Trop Biomed**. 2016; 6(10): 896-902. ISSN 2588-9222. [<https://doi.org/10.1016/j.apitb.2016.08.006>].
39. Vergara-Jimenez M, Almatrafi MM, Fernandez ML. Bioactive components in *Moringa oleifera* Leaves Protect against Chronic Disease. **Antioxidants**. 2017; 6(91): 1-13. ISSN 2076-3921. [<https://doi.org/10.3390/antiox6040091>].
40. Prabu M, Kumuthakalavalli R. Folk remedies of medicinal plants for snake bites, scorpions stings and dog bites in eastern Ghats of Kolli Hills, Tamil Nadu, India. **IJRAP**. 2012. 3(5): 696-700. ISSN 2229-3566. [<https://doi.org/10.7897/2277-4343.03523>].
41. Papoola JC, Obembe OO. Local knowledge, use pattern and geographical distribution of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) in Nigeria. **J Ethnopharmacol**. 2013; 150: 682-691. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.043>].
42. Patel S, Thakur AS, Chandy A, Manigauha A. *Moringa oleifera*: a review of the medicinal and economic importance to the health and nation. **Drug Invent Today**. 2010. 2(7): 339-342. ISSN 0975-7619. [<https://www.researchgate.net/publication/285761492>].
43. Ahmad J, Khan I, Blundell R. *Moringa oleifera* and glycemic control: A review of current evidence and possible mechanisms. **Phytother Res**. 2019; 33(11): 2841-2848. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.6473>].
44. Vargas-Sánchez K, Jaramillo EG, Reyes REG. Effects of *Moringa oleifera* on glycaemia and insulin levels: a review of animal and human studies. **Nutrients**. 2019. 11: 1-19. ISSN 2072-6643. [<https://doi.org/10.3390/nu11122907>].
45. Owens IFS, Dada O, Cyrus JW, Adedoyin OO, Adunlin G. The effects of *Moringa oleifera* on blood glucose levels: A scoping review of the literature. **Complement Ther Med**. 2020. 50: 1-8. ISSN 0965-2299. [<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102362>].
46. Ndong M, Uehara M, Katsumata S, Suzuki K. Effects of oral administration of *Moringa oleifera* Lam on glucose tolerance in Goto-Kakizaki and Wistar rats. **J Clin Biochem Nutr**. 2007; 40(3): 229-233. ISSN 1880-5086. [<https://doi.org/10.3164/jcfn.40.229>].
47. El-Badawi AY, EL-Wardany I, Abedo AA, Omer HAA. Haematological, blood biochemical constituents and histopathological responses of growing rabbits fed different levels of moringa leaves. **Int J Chemtech Res**. 2016; 9(4): 1011-1021. ISSN 0974-4290. [<https://www.researchgate.net/publication/331821866>].
48. Parwani L, Bohra Y, Gupta S, Kumar R. Effect of temperature on α -glucosidase, lipase inhibition activity and other nutritional properties of *Moringa oleifera* leaves: intended to be used as daily antidiabetic therapeutic food. **J. Food Nutr Res**. 2016; 55(1): 69-77. ISSN 1336-8672. [<https://www.researchgate.net/publication/296585083>].
49. López M, Ríos-Silva M, Huerta M, Cárdenas Y, Bricio-Barrios JA, Díaz-Reval MI *et al*. Effects of *Moringa oleifera* leaf powder on metabolic syndrome induced in male Wistar rats: a preliminary study. **J. Int. Med. Res**. 2018; 46(8): 3327-3336. ISSN: 0300-0605. [<https://doi.org/10.1177%2F0300060518781726>].
50. Villarruel-López A, López-de la Mora DA, Vazquez-Paulino OD, Puebla-Mora AG, Torres-Vitela MR, Guerrero-Quiroz LA *et al*. Effect of *Moringa oleifera* consumption on diabetics rats. **BMC Compl Altern Med**. 2018; 18(127): 01-10. ISSN 2662-7671-0605. [<https://doi.org/10.1186/s12906-018-2180-2>].
51. Momoh MA, Chime AS, Kenekukwu FC. Novel drug delivery system of plant extract for the management of diabetes: an antidiabetic study. **J Diet Suppl**. 2013; 10(3): 252-263. ISSN 1939-0211. [<https://doi.org/10.3109/19390211.2013.822454>].

52. Adisakwattana S, Chanathong B. Alpha-glucosidase inhibitory activity and lipid-lowering mechanisms of *Moringa oleifera* leaf extract. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. 2011; 15: 803-808. ISSN 2284-0729. [<https://www.researchgate.net/publication/51512950>].
53. Jimoh TO. Enzymes inhibitory and radical scavenging potentials of two selected tropical vegetable (*Moringa oleifera* and *Telfairia occidentalis*) leaves relevant to type 2 diabetes *mellitus*. **Rev Bras Farmacogn**. 2018; 28: 73-79. ISSN 0102-695x. [<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.04.003>].
54. Chen C, Zhang B, Huang Q, Fu X, Liu RH. Microwave-assisted extraction of polysaccharides from *Moringa oleifera* Lam. leaves: characterization and hypoglycemic activity. **Ind Crops Prod**. 2017; 100: 1-11. ISSN 0926-6690. [<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.01.042>].
55. Sangkitikomol W, Rocejanasaroj A, Tencomnao T. Effect of *Moringa oleifera* on advanced glycation end-product formation and lipid metabolism gene expression in HepG2 cells. **Genet Mol Res**. 2014; 13(1): 723-735. ISSN 1676-5680. [<http://dx.doi.org/10.4238/2014.January.29.3>].
56. Nunthanawanich P, Sompong W, Sirikwanpong S, Mäkynen K, Adisakwattana S, Dahlan W *et al*. *Moringa oleifera* aqueous leaf extract inhibits reducing monosaccharide-induced protein glycation and oxidation of bovine serum albumin. **Springerplus**. 2016; 5: 01-07. ISSN 2193-1801. [<https://doi.org/10.1186/s40064-016-2759-3>].
57. Adepoju-Bello AA, Jolayemi OM, Ehianeta TS, Ayoola GA. Preliminary phytochemical screening, antioxidant and antihyperglycaemic activity of *Moringa oleifera* leaf extracts. **Pak J Pharm Sci**. 2017; 30(6): 2217-2222. ISSN 1011-601X. [<https://www.researchgate.net/publication/320551944>].
58. Verma AR, Vijayakumar M, Mathela CS, Rao CV. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of different fractions of *Moringa oleifera* leaves. **Food Chem Toxicol**. 2009; 47: 2196-2201. ISSN 0278-6915. [<https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.06.005>].
59. Uma N, Fakurazi S, Hairuszah I. *Moringa oleifera* enhances liver antioxidant status via elevation of antioxidant enzymes activity and counteracts paracetamol-induced hepatotoxicity. **Malays J Nutr**. 2010; 16(2): 293-307. ISSN 1394-035X. [<https://www.researchgate.net/publication/225300446>].
60. Moyo B, Oyedemi S, Masika PJ, Muchenje V. Polyphenolic content and antioxidant properties of *Moringa oleifera* leaf extracts and enzymatic activity of liver from goats supplemented with *Moringa oleifera* leaves/sunflower seed cake. **Meat Sci**. 2012; 91: 441-447. ISSN 0309-1740. [<https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.02.029>].
61. Chumark P, Khunawat P, Sanvarinda Y, Phornchirasilp S, Morales NP, Phivthong-ngam L *et al*. The *in vitro* and *ex vivo* antioxidant properties, hypolipidemic and antiatherosclerotic activities of water extract of *Moringa oleifera* Lam. leaves. **J Ethnopharmacol**. 2008; 116: 439-446. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.12.010>].
62. Jaiswal D, Rai PK, Mehta S, Chatterji S, Shukla S, Rai DK *et al*. Role of *Moringa oleifera* in regulation of diabetes-induced oxidative stress. **Asian Pac J Trop Med**. 2013; 6(6): 426-432. ISSN 1995-7645. [[https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60068-1](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60068-1)].
63. Tshabalala T, Ndhlala AR, Ncube B, Abdelgadir HA, Van Staden J. Potential substitution of the root with the leaf in the use of *Moringa oleifera* for antimicrobial, antidiabetic and antioxidant properties. **S Afr J Bot**. 2019; 1-7. ISSN 0254-6299. [<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.01.029>].
64. Magaji UF, Sacan O, Yanardag R. Alpha amylase, alpha glucosidase and glycation inhibitory activity of *Moringa oleifera* extracts. **S Afr J Bot**. 2020; 128: 225-230. ISSN 0254-6299. [<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.11.024>].

65. Coppin JP, Xu YP, Chen H, Pan MH, Ho CT, Juliani Ret *et al.* Determination of flavonoids by LC/MS and anti-inflammatory activity in *Moringa oleifera*. **J. Funct Foods**. 2013; 5: 1892-1899. ISSN 1756-4646. [<https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.09.010>].
66. Rodríguez-Pérez C, Gilbert-López B, Mendiola JA, Quirantes-Piné R, Segura-Carretero A, Ibáñez E. Optimization of microwave-assisted extraction and pressurized liquid extraction of phenolic compounds from *Moringa oleifera* leaves by multiresponse surface methodology. **Electrophoresis**. 2016; 37(13): 1938-1946. ISSN 1522-2683. [<https://doi.org/10.1002/elps.201600071>].
67. Finkel T, Holbrook, NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**. 2000; 408: 239-247. ISSN 0028-0836. [<http://dx.doi.org/10.1038/35041687>].
68. Pojer E, Mattivi F, Johnson D, Stockley CS. The case for anthocyanin consumption to promote human health: a review. **Compr Rev Food Sci Food Saf**. 2013; 12: 483-508. ISSN 1541-4337. [<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12024>].
69. Azad SB, Ansari P, Azam S, Hossain SM, Shahid MI, Hasan M *et al.* Anti-hyperglycaemic activity of *Moringa oleifera* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fibre binding. **Biosci Rep**. 2017; 37: 1-11. ISSN 1573-4935. [<https://doi.org/10.1042/BSR20170059>].
70. Natsir H, Wahab AW, Laga A, Arif AR. Inhibitory activities of *Moringa oleifera* leaf extract against α -glucosidase enzyme *in vitro*. **J Phys Conf Ser**. 2018; 979: 1-6. ISSN 1742-6596. [<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/979/1/012019>].
71. Tang Y, Choi EJ, Han WC, Oh M, Kim J, Hwang JY *et al.* *Moringa oleifera* from Cambodia Ameliorates Oxidative Stress, Hyperglycemia, and Kidney Dysfunction in Type 2 Diabetic Mice. **J Med Food**. 2017; 20(5): 502-510. ISSN 1096-620X. [<https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3792>].
72. Olayaki LA, Irekpita JE, Yakubu MT, Ojo OO. Methanolic extract of *Moringa oleifera* leaves improves glucose tolerance, glycogen synthesis and lipid metabolism in alloxan-induced diabetic rats. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**. 2015; 26(6): 585-593. ISSN 2191-0286. [<https://doi.org/10.1515/jbcpp-2014-0129>].
73. Attakpa ES, Sangaré MM, Béhanzin GJ, Ategbro JM, Seri B, Khan NA. *Moringa oleifera* Lam. stimulates activation of the insulin-dependent akt pathway antidiabetic effect in a Diet-Induced Obesity (DIO) mouse model. **Folia Biol**. 2017; 63: 42-51. ISSN 0015-5500. [<https://fb.cuni.cz/file/5837/fb2017a0008.pdf>].
74. Latif AAE, Bialy BESE, Mahboub HD, Eldaim MAA. *Moringa oleifera* leaf extract ameliorates alloxan-induced diabetes in rats by regeneration of cells and reduction of pyruvate carboxylase expression. **Biochem Cell Biol**. 2014; 92(5): 1-7. ISSN 0829-8211. [<https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0081>].
75. Yassa HD, Tohamy AF. Extract of *Moringa oleifera* leaves ameliorates streptozotocin-induced Diabetes mellitus in adult rats. **Acta Histochem**. 2014; 116(5): 844-854. ISSN 0065-1281. [<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2014.02.002>].
76. Bamagous GA, Al Ghamdi SS, Ibrahim IAA, Mahfoz AM, Afify MA, Alsugoor MHM *et al.* Antidiabetic and antioxidant activity of ethyl acetate extract fraction of *Moringa oleifera* leaves in streptozotocin-induced diabetes rats via inhibition of inflammatory mediators. **Asian Pac J Trop Biomed**. 2018; 8 (6): 320-327. ISSN 2221-1691. [<https://doi.org/10.4103/2221-1691.235327>].
77. Aju BY, Rajalakshmi R, Mini S. Protective role of *Moringa oleifera* leaf extract on cardiac antioxidant status and lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rats. **Heliyon**. 2020; 6: 1-7. ISSN 2405-8440. [<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02935>].
78. Irfan HM, Asmawi MZ, Khan NAK, Sadikun A, Mordi MN. Anti-diabetic activity-guided screening of aqueous-ethanol *Moringa oleifera* extracts and fractions: identification of marker compounds. **Trop J Pharm Res**. 2017; 16(3): 543-552. ISSN 1596-5996. [<https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/154252>].

79. Waterman C, Rojas-Silva P, Tumer TB, Kuhn P, Richard AJ, Wicks S *et al.* Isothiocyanate-rich *Moringa oleifera* extract reduces weight gain, insulin resistance and hepatic gluconeogenesis in mice. **Mol Nutr Food Res.** 2015; 59 (6): 1003-1024. ISSN 1613-4133. [<https://doi.org/10.1002/mnfr.201400679>].
80. Ara N, Rashid M, Amran S. Comparison of *Moringa oleifera* leaves extract with Atenolol on serum triglyceride, serum cholesterol, blood glucose, heart weight, body weight in adrenaline induced rats. **Saudi J Biol Sci.** 2008; 15 (2): 253-258. ISSN 1319-562X. [<http://www.columbusmoringa.com/wp-content/uploads/2014/03/>].
81. Divi SM, Bellamkonda R, Dasireddy SK. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic potential of aqueous extract of *Moringa oleifera* in fructose fed insulin resistant and stz induced diabetic wistar rats: a comparative study. **Asian J Pharm Clin Res.** 2012; 5 (1): 67-72. ISSN 0974-2441. [<https://pdfs.semanticscholar.org/ddaf/d1c294d57f34e9791f89927d5d6c213f9e12.pdf>].
82. Omabe M, Nwudele B, Omabe KN, Okorochoa AE. Anion Gap Toxicity in alloxan induced type 2 diabetic rats treated with antidiabetic noncytotoxic bioactive compounds of ethanolic extract of *Moringa oleifera*. **J Toxicol.** 2014; 1-7. ISSN 1687-8191. [<https://doi.org/10.1155/2014/406242>].
83. Oseni OA, Idowu ASK. Inhibitory activity of Aqueous extracts of Horseradiash *Moringa oleifera* (Lam.) and Nutmeg *Myristica fragrans* (Houtt) on Oxidative Stress in Alloxan induced Diabetic Male Wistar Albino Rats. **Am J Biochem Mol Biol.** 2014; 4 (2): 64-75. ISSN 2150-4210. [<http://dx.doi.org/10.3923/ajbmb.2014.64.75>].
84. Irfan HM, Asmawi MZ, Khan NAK, Sadikun A. Effect of ethanolic extract of *Moringa oleifera* Lam. leaves on body weight and hyperglycemia of diabetic rats. **Pak J Nutr.** 2016; 15 (2): 112-117. ISSN 1680-5194. [<http://dx.doi.org/10.3923/pjn.2016.112.117>].
85. Olurische C, Kwanashie H, Zezi A, Danjuma N, Mohammed B. Chronic administration of ethanol leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) may compromise glycaemic efficacy of Sitagliptin with no significant effect in retinopathy in a diabetic rat model. **J Ethnopharmacol.** 2016; 194: 895-903. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.065>].
86. Tuorkey MJ. Effects of *Moringa oleifera* aqueous leaf extract in alloxan induced diabetic mice. **Interv Med Appl Sci.** 2016; 8(3): 109-117. ISSN 2061-1617. [<https://doi.org/10.1556/1646.8.2016.3.7>].
87. El-Desouki NI, Basyony MA, Hegazy MM, El-Aama MS. The antidiabetic effect of *Moringa oleifera* leaves extract on some biochemical parameters of diabetic rats induced alteration in cytoskeletal desmin of cardiomyocytes. **Res J Pharm Biol Chem Sci.** 2017; 8(1): 1585-1598. ISSN 0975-8585. [<https://www.researchgate.net/publication/323884808>].
88. Joung H, Kim B, Park H, Lee K, Kim H, Sim H, *et al.* Fermented *Moringa oleifera* Decreases Hepatic Adiposity and Ameliorates Glucose Intolerance in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. **J Med Food.** 2017; 20(5): 439-447. ISSN 1096-620X. [<https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3860>].
89. Omodanisi EI, Aboua YG, Ogunti OO. Assessment of the Anti-Hyperglycaemic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of the Methanol Extract of *Moringa oleifera* in Diabetes-Induced Nephrotoxic Male Wistar Rats. **Molecules.** 2017; 22:1-16. ISSN 1420-3049. [<https://doi.org/10.3390/molecules22040439>].
90. Paula PC, Sousa DOB, Oliveira JTA, Carvalho AFU, Alves BGT, Pereira ML *et al.* A protein isolate from *Moringa oleifera* leaves has hypoglycemic and antioxidant effects in alloxan-induced diabetic mice. **Molecules.** 2017; 22(271): 1-15. ISSN 1420-3049. [<https://doi.org/10.3390/molecules22020271>].
91. Khan W, Parveen R, Chester K, Parveen S, Ahmad S. Hypoglycemic Potential of Aqueous Extract of *Moringa oleifera* Leaf and In Vivo GC-MS Metabolomics. **Front Pharmacol.** 2017; 8: 1-16. ISSN 1663-9812. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00577>].

92. Amelia D, Santoso B, Purwanto B, Miftahussurur M, Joewono HT, Budiono. Effects of *Moringa oleifera* on insulin levels and folliculogenesis in polycystic ovary syndrome model with insulin resistance. **Immunol Endocr Metab Agents Med Chem**. 2018; 18: 22-30. ISSN 1875-6115. [<https://doi.org/10.2174/1871522218666180426100754>].
93. Azevedo IM, Araújo-Filho I, Teixeira MMA, Moreira MDFC, Medeiros AC. Wound healing of diabetic rats treated with *Moringa oleifera* extract. **Acta Cir Bras**. 2018; 33(9): 799-805. ISSN 0102-8650. [<http://dx.doi.org/10.1590/s0102-865020180090000008>].
94. Nazir S, Sulisty J. Functional properties of glycoside synthesized using polyphenolic extract of *Moringa oleifera* catalyzed through transglycosylation reaction. **J Appl Pharm. Sci**. 2018. 9(5): 58-64. ISSN 2231-3354. [<http://dx.doi.org/10.7324/JAPS.2019.90507>].
95. Muzumbukilwa WT, Nloot M, Owira PMO. Hepatoprotective effects of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) leaf extracts in streptozotocin-induced diabetes in rats. **J Funct Foods**. 2019; 57: 75-82. ISSN 1756-4646. [<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.03.050>].

Histórico do artigo | **Submissão:** 16/08/2021 | **Aceite:** 25/04/2022 | **Publicação:** 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Castro FD, Silva LMP, Oliveira RB, Zucolotto SM. Potencial efeito terapêutico das folhas de *Moringa oleifera* Lamarck (Moringaceae): uma revisão do seu papel no controle da glicemia em estudos *in vivo*. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 508-540. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1315>>. 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.



Utilização da fitoterapia para redução da ansiedade frente a pandemia por SARS-COV-2

Use of phytotherapy to reduce anxiety in the face of the pandemic by SARS-COV-2

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1404>

Silva, Flávia Thays de Moura¹; Ferreira, Débora¹; Santana, Gabryelle de Barros¹; Santos, Káren Mickaely Gonçalves¹; França, Emmily Fabiana Galindo de¹.

¹Centro Universitário UniFavip, Rua Gumercindo Pereira dos Santos, 222, Indianópolis, CEP 55016-410, Caruaru, PE, Brasil.

*Correspondência: flaviathays0258@hotmail.com.

Resumo

Em virtude da pandemia pela Covid-19 nos últimos anos, notou-se um grande número de pessoas que apresentam altos níveis de ansiedade e transtornos mentais, por se encontrarem reclusas em suas residências devido ao perigo de infecção e letalidade do vírus. Neste sentido, a Fitoterapia pode ser aliada no tratamento e na redução do estresse, devido sua fácil aplicação e variedade de plantas medicinais com efeito calmante no território brasileiro. O estudo teve por objetivo observar a partir da revisão das plantas medicinais, sua aplicação, bem como os benefícios que tem em sua composição, os princípios ativos benéficos para redução de estresse e ansiedade. Para o desempenho deste estudo, foi elaborada uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, sendo selecionados 10 artigos conforme aplicação da Prática Baseada em Evidências (PBE) em Enfermagem. Por meio desse estudo, foi possível identificar as principais Plantas Mediciniais com efeito calmante, facilmente encontrada no País, devido à vasta extensão territorial e a rica diversidade na Flora brasileira. Com suas propriedades ansiolíticas, estas plantas são eficazes para controle dos sinais e sintomas da ansiedade, além do custo benefício acessível à população e fácil manipulação, visando à melhoria da qualidade de vida satisfatória dos aderentes à prática.

Palavras-chave: Fitoterapia. Plantas medicinais. Ansiedade. Estresse emocional.

Abstract

Due to the Covid-19 pandemic in recent years, a large number of people have been noticed with high levels of anxiety and mental disorders, as they are confined to their homes due to the danger of infection and lethality from the virus. In this sense, Phytotherapy can be an ally in the treatment and reduction of stress, due to its easy application and variety of medicinal plants with a calming effect in the Brazilian territory. The study aimed to observe from the review of medicinal plants, its application, as well as the benefits. For the performance of this study, an integrative literature review was prepared, with 10 articles selected according to the application of Evidence-Based Practice (EBP) in Nursing. Through the study, it was possible to identify the main Medicinal Plants with a calming effect, easily found in the country, due to the vast territorial extension and rich diversity

of Brazilian flora. With their anxiolytic properties, these plants are effective in controlling the signs and symptoms of anxiety, in addition to the cost-effectiveness that is accessible to the population and easy to handle, aiming to improve the satisfactory quality of life of those who adhere to the practice.

Keywords: Phytotherapy. Medicinal plants. Anxiety. Psychological distress.

Introdução

Em decorrência da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 que teve como epicentro a cidade de Wuhan, na China em novembro de 2019, que se espalhou pelas Américas principalmente nos EUA e no Brasil, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de calamidade mundial, visto que essa pandemia afetou a política global de forma social, econômica e principalmente de saúde. Trazendo muitos impactos para o Sistema Único de Saúde (SUS), os profissionais de saúde e pesquisadores encontraram dificuldades em lidar com o vírus em todo território nacional^[1].

Segundo Bezerra *et al.*^[1], a pandemia fez com que pessoas no mundo inteiro ficassem isoladas em suas casas, pois o distanciamento social era imprescindível para não contraírem o vírus, o que gerou em desenvolvimento ou agravamento de problemas mentais. À vista disso, viu-se a importância do cuidado mental durante a vivência do isolamento social, que podem aumentar ou estabelecer sintomas como ansiedade, estresse, depressão, síndrome do pânico, entre outros problemas que afetam a saúde mental^[2].

Dessa forma, vale ressaltar a importância da contribuição da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no fortalecimento do SUS, atuando na prevenção, promoção, manutenção e recuperação de saúde de forma íntegra e humanizada, garantindo acesso da Fitoterapia aos cidadãos brasileiros^[3]. A fitoterapia é um método de tratamento caracterizado pela utilização de plantas medicinais em suas diversas preparações, constituindo uma modalidade de terapia integrativa e complementar diante das necessidades de saúde^[4].

A crença nas plantas medicinais foi difundida desde a antiguidade, onde a única fonte de recursos terapêuticos se fazia por meio das plantas, o que somado a comprovação científica de seu uso, justifica a perpetuação da acreditação em seu potencial terapêutico ainda nos dias atuais. O incentivo do uso de fitoterápicos como terapia complementar, melhora o acesso da população a tratamentos integrativos e complementares além de proporcionar o uso sustentável da biodiversidade brasileira, o fortalecimento da agricultura familiar e o desenvolvimento tecnológico e industrial da saúde^[5,6].

Segundo Oliveira *et al.*^[7], cerca de 85% da população em países em desenvolvimento faz uso doméstico de algum tipo de planta que apresenta propriedades fitoterápicas, como forma de curar ou amenizar os problemas de diversos tipos de transtornos psicossomáticos principalmente nos sintomas da ansiedade.

Na atualidade, há uma retomada de maneira crescente e sistemática na profilaxia e tratamento de doenças através da fitoterapia, permitindo que o ser humano esteja mais conectado com a natureza para ajudar o organismo a normalizar suas funções fisiológicas prejudicadas, aumentar a imunidade e promover desintoxicação. A medicalização e o uso frequente de medicamentos de prescrição controlada, como benzodiazepínicos, foram destacados como um desafio nas condições de saúde da população. A fitoterapia é percebida como uma possibilidade terapêutica, que associada a outras práticas de autocuidado, poderia

diminuir a dependência de medicamentos, controlados ou não. Além disso, possui fácil acesso, não causa dependência, apresenta menos efeitos adversos, pode ser obtido facilmente e é oferecido como Prática Integrativa e Complementar pelo SUS^[8].

Um marco no campo da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) foi a 8ª Conferência Nacional de Saúde (CNS), recomendando a implementação das PIC's, incluindo a fitoterapia, no SUS. Desse modo, foi incentivando o seu uso nos serviços de saúde, introduzindo práticas alternativas de assistência à saúde e possibilitando ao usuário escolher a terapêutica preferida. A PNPIC com ênfase na atenção primária à saúde (APS) está voltada para o cuidado continuado, humanizado e integral em saúde. Além de ampliar o acesso a opções de tratamento de forma segura, a fitoterapia é eficaz, de qualidade, integrativa e complementar^[9].

Em decorrência da mudança imposta no estilo de vida no ano de 2020 pela pandemia do COVID-19, as medidas de prevenção e segurança recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), focados no distanciamento social e restrição das atividades diárias externas, bem como os efeitos do vírus e sua letalidade, trouxeram consigo discussões sobre a saúde mental da população. Como consequência, os elevados índices de estresse e ansiedade foram notados como os sintomas mais recorrentes neste período, agravando ainda mais o estado de saúde e bem-estar dos indivíduos^[10].

Diante disto, este estudo torna-se relevante à população, abordando formas de redução do estresse e ansiedade através de Plantas Medicinais, uma vez que a Fitoterapia como Prática Integrativa e Complementar, possui menor custo, eficácia comprovada, permitindo também autonomia ao paciente e tratamento humanizado. Assim, o presente estudo tem por objetivo expor sobre o que a literatura trás acerca da eficácia das plantas medicinais mais utilizadas que tem em sua composição, os princípios ativos benéficos para redução da ansiedade.

Material e Método

A pesquisa foi elaborada através de uma Revisão de Literatura, do tipo Integrativa. Essa forma de Revisão Literária é realizada por meio da junção de trabalhos e pesquisas já existentes, dando embasamento ao tema levantado em questão, vivenciando também o melhor custo-benefício para a realização do trabalho. Para este tipo de revisão é de importância a aplicação da Prática Baseada em Evidências (PBE) em Enfermagem, esta metodologia possui regulamento específico para a busca de dados, dividida em 6 fases, sendo elas: 1º Elaboração da pergunta norteadora; 2º Busca na literatura; 3º Coleta de dados; 4º Análise crítica dos estudos achados; 5º Discussão dos resultados; finalizando com 6º Apresentação da Revisão Integrativa^[11].

Seguindo a metodologia PBE, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: “Quais as Plantas Medicinais podem ser usadas para redução do estresse e ansiedade no período da pandemia do COVID-19?”.

Os materiais foram coletados através de artigos hospedados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SCIELO, acessíveis gratuitamente no formato *online* e publicados nos últimos 5 anos, com texto na íntegra. Fazendo uso do método quantitativo e leitura minuciosa, os artigos selecionados seguiram em estrutura de compatibilidade com o tema abordado no presente estudo. Com os seguintes descritores: Ansiedade; Fitoterapia, Plantas Medicinais, Redução do Estresse, fazendo uso do marcador Booleano “AND”.

Com o método quantitativo e leitura minuciosa, foram selecionados 8 artigos encontrados nas seguintes bases de dados científicas: Base de Dados Específica da Enfermagem (BDENF), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), consultadas por meio do site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), os mesmos seguiram em estrutura de compatibilidade com o tema abordado no presente estudo.

Seguida a análise dos materiais dispostos, por meio de uma leitura detalhada, as investigações adquiridas nesta seleção foram realocadas por itens de maior relevância ao assunto abordado, atendendo aos objetivos oferecidos. Posteriormente, os estudos analisados foram submetidos a argumentação, facilitando a ciência necessária sobre o tema abordado.

Resultados e Discussão

Assim, o estudo pretende discorrer sobre a eficácia das plantas mais utilizadas para a finalidade da redução do estresse e ansiedade, relatando quais as plantas medicinais com propriedades calmante e relaxante, promovendo a diminuição dos sintomas.

Tratamento farmacológico e fitoterápico.

As doenças que acometem o SNC estão crescendo em todo o mundo, exaltando assim a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, como também o tratamento não farmacológico e farmacológico, tendo em vista que a riqueza da biodiversidade atrelada ao conhecimento adquirido sobre as atividades biológicas das plantas através das instituições de ciência e tecnologia e também pela sociedade civil fortalece o setor farmacêutico brasileiro, pois é vista como uma opção de fácil acesso, segura e de qualidade. Mesmo tendo conhecimento e incentivo de buscar pesquisas e análises para produzirem os medicamentos fitoterápicos, poucos laboratórios investem nessa área de estudo, isso resulta no total de 14,35% dos laboratórios farmacêuticos que trabalham como essa produção^[12].

Seguindo essa linha, os principais grupos de fármacos utilizados para tratar a ansiedade são: Os inibidores da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, os benzodiazepínicos, que compõe a classe dos mais importantes no tratamento, possuindo uma ação rápida e efeito prolongado; E a buspirona sendo uma boa alternativa para tratamento prolongado da ansiedade, visto que não apresenta risco de dependência^[13].

Ainda, segundo Carvalho *et al.*^[13], como os fármacos agem rapidamente se faz necessário tomar cuidado com o desenvolvimento de tolerância de efeitos e dependência, a sua interação alcoólica e dietética e os seus efeitos colaterais produzidos pelos medicamentos tais como: sonolência; falta de memória; diminuição da atividade psicomotora; entre outros.

Segundo Sousa *et al.*^[14], as plantas com potenciais ansiolíticos são consideradas como principais fontes para o desenvolvimento de novos fármacos, sendo que 30% dos fármacos disponíveis são de origem natural, onde os fitoterápicos representam cerca de 25% dos medicamentos prescritos e destes, 80% são produtos naturais modificados ou fármacos semissintéticos (**TABELA 1**).

Plantas medicinais

TABELA 1: Descrição das plantas medicinais com potenciais ansiolíticos conforme seleção dos artigos.

Nº	Nome científico	Família	Nome Popular	Aplicação
1	<i>Passiflora edulis</i>	Passifloraceae	Maracujá	Calmante, insônia.
2	<i>Mentha x villosa</i> Huds	Lamiaceae	Hortelã-rasteira	Ansiolítica, hipnótica, calmante, ansiedade.
3	<i>Melissa officinalis</i>	Lamiaceae	Erva Cidreira	Ansiedade, insônia, cefaleia, enxaqueca.
4	<i>Matricaria chamomilla</i>	Asteraceae	Camomila	Ansiedade, insônia.
5	<i>Cymbopogon citratus</i> D.	Poaceae	Capim limão	Calmante, sedativa e ansiolítica.
6	<i>Valeriana officinalis</i>	Valerianaceae	Valeriana	Sedativa, hipnótica e ansiolítica, insônia, Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno de Ansiedade Social (TAS).
7	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Clusiaceae	Erva-de-são-joão	Psicotrópica, antidepressiva.
8	<i>Piper methysticum</i> G.Forst.	Piperaceae	Kava-kava	Tranquilizante, ansiolítico, ansiedade e insônia.
9	<i>Erythrina velutina</i> Willd.	Fabaceae	Mulungu	Sedativa, ansiolítica, anticonvulsivante, ansiedade e calmante.
10	<i>Crataegus oxyacanth</i>	Rosaceae	Espinheiro Branco	Ansiolítico sedativo.
11	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	Lúpulo	Estresse, ansiedade.

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

Linha 1: *Passiflora edulis*

A *Passiflora edulis*, faz parte do Formulário Terapêutico de Fitoterápicos e da Farmacopeia Brasileira, e popularmente conhecida como maracujá ou também como flor da paixão, sendo muito utilizada como calmante, não causando dependência. Este fruto detém propriedades depressoras do Sistema Nervoso Central, tem propriedades ansiolíticas e sedativas^[12]. Segundo He Xiuri *et al.*^[15], o efeito fitoterápico ocorre devido à existência de uma grande gama de flavonoides, como isoorientina, orientina, luteolina, apigenina e crisina ou seus glicosídeos. E o mecanismo de ação da *Passiflora edulis* é a inibição da monoamina oxidase e a ativação dos receptores de GABA (Ácido gama-aminobutírico) que é o principal neurotransmissor inibitório, agindo na interrupção de circuitos neurais^[16].

Linha 2: *Mentha x villosa* Huds

Conhecido pelo seu nome científico de *Mentha x villosa* Huds, e no popular como hortelã-rasteira, hortelã-de-panela ou menta-vilosa, a utilização da hortelã pode ser parte do tratamento da ansiedade, especialmente por sua ação calmante, mas também vale ressaltar que a ansiedade também pode provocar distúrbios no sistema gastrointestinal e, com isso, também pode auxiliar por sua ação digestiva^[16]. Através de estudos em ratos foi possível perceber a ação ansiolítica, efeito hipnótico, atividades depressoras do SNC e diminuição dos níveis de estresse^[17].

Linha 3: *Melissa officinalis* L.

A erva cidreira (*Melissa Officinalis* L.) destaca-se pelas folhas inflorescências serem empregadas na forma de chá, de preferência com a planta fresca, como calmante nos casos de ansiedade e insônia, tornando-se, assim, um dos fitoterápicos mais utilizados no tratamento da ansiedade, especialmente por seu sabor ter alta aceitação sensorial, ainda, pode melhorar as crises de dores de cabeças e insônia^[16]. A substância do citral, que faz parte da composição da erva cidreira, realiza o alívio dos sintomas relacionados à ansiedade. No teste realizado em humanos com uma dose aguda comprovou um crescente relaxamento autoanalisado, comprovando sua eficácia clínica referente a ansiedade, depressão e estresse^[17].

Linha 4: *Matricaria chamomilla*

O chá de camomila (*Matricaria chamomilla*) vem sendo estudado para ajudar quem sofre de ansiedade e insônia. Essas causas estão relacionadas com o dia a dia, estresse, cansaço, estilo de vida e funções vitais do corpo^[16].

A camomila possui na sua composição a apigenina e sua ação ansiolítica afeta a ação do ácido aminobutírico (GABA) e demais neurotransmissores. É comprovada, cientificamente, a eficácia do uso da *chamomilla* para a ansiedade primária, também reduzindo significativamente os sintomas de depressão. Outra vantagem do seu uso é relacionada ao limiar de segurança, pois apresenta poucos efeitos colaterais leves, não possui efeito colateral sexual e nem ganho de peso. Consolidando essa informação ocorreu um estudo com 179 indivíduos com transtorno de ansiedade generalizada (TAG), no período de 8 semanas, que proporcionou uma redução dos sintomas de forma significativa^[18].

Linha 5: *Cymbopogon citratus* D.

A *Cymbopogon citratus* D, no Brasil conhecida como capim Limão, capim-cidrô, capim cidreira e capim cheiroso; apresenta grande potencial, pois é utilizada na medicina popular como: calmante, sedativa e ansiolítica^[16].

A *Cymbopogon citratus* possui muitas atividades biológicas e é muito utilizada na medicina popular tanto por infusão como por decocção. Um estudo realizado em ratos, com óleo essencial (EO) de *Cymbopogon citratus* se mostrou eficaz em transtorno ansiolítico generalizado, e o seu efeito como óleo essencial é mediado pelo complexo receptor GABA (A) - benzodiazepínicos. Esse estudo ocorreu de forma aguda e a longo prazo que não mostrou comprometimento do sistema locomotor e nem sinais de toxicidade. Somente em ratas grávidas foi produzida toxicidade materna, sendo necessário mais estudos para comprovar a segurança do EO na gestação^[19].

Linha 6: *Valeriana officinalis*

A *Valeriana officinalis* (valeriana) caracteriza-se por possuir propriedades sedativa, hipnótica e ansiolítica, é utilizada para tratamento da insônia e é muito relevante no Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno de Ansiedade Social (TAS) agindo em leves desequilíbrios do sistema nervoso, por meio do aumento na concentração de GABA nas fendas sinápticas após a administração da *Valeriana officinalis*, fazendo parte também do Formulário Terapêutico de Fitoterápicos e da Farmacopeia Brasileira^[12].

No entanto, a *V. officinalis* carece de evidências científicas que comprovem seus efeitos ansiolíticos. Em um ensaio clínico realizado em humanos portadores da TAG, foi feito um comparativo usando extrato de

valeriana, placebo e diazepam. Após o término do presente todos os pacientes apresentaram melhora relevante da ansiedade, porém, o placebo e o diazepam também apresentaram respostas psíquicas. Dessa forma, o estudo não foi totalmente conclusivo, já que a exclusão do grupo placebo levaria a concluir que há eficácia no extrato testado apresentando similaridade a droga padrão (diazepam), apresentando efeito ansiolítico^[17]. Por isso, a maioria dos estudos que abordam a *V. officinalis* reforça a importância da inclusão dos três grupos, pois, a ausência do grupo placebo poderia levar à conclusão da eficácia do extrato testado ser similar à droga padrão e, portanto, ter efeito ansiolítico^[17,20].

Linha 7: *Hypericum perforatum* L.

A *Hypericum perforatum* L. (erva-de-são-joão), é uma planta medicinal reconhecida com ação psicotrópica, apresenta grande número de constituintes químicos com propriedades farmacológicas confirmadas, como os ácidos fenólicos, flavonoides, taninos e hipericinas. A hipericina como um metabólito secundário da erva-de-são-João, possui efeitos antidepressivos confirmados, atuando na inibição da enzima monoamina oxidase (MAO), que é responsável pela degradação de neurotransmissores^[12].

Porém, ocorre um grande potencial de interação farmacológica da *H. perforatum* por conta da indução do complexo de enzimas do citocromo P450(CYP450), as interações dessa planta fitoterápica com fármacos ocorrem devido às altas concentrações de hiperforina. Alguns fármacos que interagem com *Hypericum perforatum* são: contraceptivos, ciclosporina, anticoagulantes, anticonvulsivante, anestésico, ISRS, IMAO, antirretrovirais, sinvastatina e atorvastatina, entre outros. Dessa forma, a tarja vermelha com a seguinte frase, “venda sob prescrição médica” presente nas caixas de produtos fitoterápicos, conforme RE n° 357/02, foi instituída pela ANVISA, como forma de orientar sobre essas interações farmacológicas e a presença de risco à saúde^[21].

Linha 8: *Piper methysticum* G.Forst

A *Piper methysticum* G.Forster, popularmente chamada como kava-kava é reconhecida por suas propriedades tranquilizantes e efeitos ansiolíticos, seu uso é aplicado, principalmente, no tratamento de ansiedade e insônia, a diminuição da ansiedade, da tensão e da agitação causada pela kava-kava aumenta a tolerância ao estresse mental e leva a uma maior estabilidade emocional^[12,20].

Linha 9: *Erythrina velutina* Willd

A *Erythrina velutina* Willd (mulungu), possui ação sedativa, ansiolítica, anticonvulsivante, bem como ação bloqueadora neuromuscular, por meio de ativação de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), liberação de acetilcolina, ativação de receptores muscarínicos e liberação de cálcio intracelular, propriedades que fazem com que a *E. velutina* seja indicada para quadros leves de ansiedade, além de ação calmante^[12,22].

Linha 10: *Crataegus oxyacanth*

Crataegus oxyacanth (espinheiro branco), possui efeito ansiolítico sedativo, pois age sobre o SNC diminuindo o tônus simpático, conseqüentemente contribui com melhoras em sintomas vasomotores e tonturas. Esse tipo de planta está presente na composição de alguns medicamentos fitoterápicos que auxiliam no combate à ansiedade e nervosismo^[12,23].

Linha 11: *Humulus lupulus* L.

Os *Humulus lupulus* L. (lúpulo), tendem a diminuir os sintomas associados ao estresse e ansiedade, melhorando também a qualidade do sono. O metilbutenol é o responsável pelo seu efeito sedativo^[12].

Conclusão

O SUS dispõe de documentos que foram criados com o intuito de dar suporte às práticas dos fitoterápicos, logo, se faz importante que os profissionais de saúde tenham acesso a esses documentos bem como tenham o conhecimento sobre os medicamentos fitoterápicos, com o objetivo de conciliar a medicina baseada em evidências e a cultura popular perpetuada por várias gerações^[24].

Compreende-se que através deste estudo, foi possível realizar a identificação das principais Plantas Medicinais com efeito calmante, encontradas facilmente no País, devido à vasta extensão territorial e a rica diversidade na Flora brasileira. Com suas propriedades ansiolíticas, estas plantas são eficazes para controle dos sinais e sintomas da ansiedade, que vem sendo cada vez mais identificados na população como consequência do isolamento social causado pela pandemia, fornecendo assim, uma qualidade de vida satisfatória aos seus usuários.

Com o devido acompanhamento de um profissional especializado, o uso destas torna-se imprescindível para a redução dos sintomas da ansiedade, tendo em vista seus atributos naturais, sua fácil aplicabilidade no dia-a-dia dos adeptos. É de importância que as instituições de ensino superior destinados à área da saúde, promovam capacitações para esta Prática Integrativa e Complementar, com visão atenuada para a abordagem terapêutica da Fitoterapia, formando profissionais de saúde devidamente habilitados, que possam instruir a população a um tratamento de efetividade terapêutica conhecida. Ao longo da pesquisa, foi verificada também a falta de produção científica que abordasse a Fitoterapia como tema principal, utilizando esta PIC em todos os níveis de atenção à saúde, corroborando para escassa compreensão acerca desta ciência.

Assim, o presente estudo buscou facilitar o conhecimento acerca da Fitoterapia e as Plantas Medicinais de efeito ansiolítico e calmante, que possibilitam a redução da ansiedade, bem como seus mecanismos de ação durante o uso das mesmas, entendendo a necessidade deste tipo de terapia, permitindo um resultado positivo na melhoria na qualidade de vida, sua autonomia de escolha durante o tratamento, seu custo benefício acessível e consequentemente a adesão humanizada aos praticantes.

Referências

1. Bezerra DRC, Paulino ET, Santo FHE. Uso das Práticas Integrativas e Complementares no período de isolamento social da COVID-19 no Brasil. **Res Soc Develop**. 2020; 9(11): e1329119718. [<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9718>].
2. Barros MBA, Lima MG, Malta DC, Szwarcwald CL, Azevedo RCS, Romero D *et al*. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiol Serv Saúde**. 2020; 29(4): e2020427. [<https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400018>].

3. Dacal MPO, Silva IS. Impactos das práticas integrativas e complementares na saúde de pacientes crônicos. **Saúde Deb.** 2018; 42(118): 724-735. ISSN 2358-2898. [<https://doi.org/10.1590/0103-1104201811815>].
4. 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 Ciênc Saúde.** 2018; 22(1): 57-64. ISSN 2317-6032. [<https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2018v22n1.30038>] [<https://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/30038>].
5. Júnior JNBS, Guedes HCS, Silva VCL, Ferreira MGN, Santos AF, Madruga MDD. A enfermagem e a utilização de plantas medicinais no âmbito da atenção básica. **Rev Ciênc Saúde Nova Esp.** 2017; 15(3): 61-68. [<https://doi.org/10.17695/revcsnevol15n3p61-68>].
6. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N *et al*. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **The Lancet.** 2020; 395(10227): 912-920. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)].
7. Oliveira LM, Menezes Filho ACP, Porfiro CA. Uso da *Passiflora incarnata* L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada. **Pesq Soc Desenv.** 2020; 9(11): e2349119487-e2349119487. [<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9487>] [<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9487>].
8. Anais do I Congresso Nacional de Envelhecimento Humano; 2016; Campina Grande (PB), Brasil. [<https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/24667>].
9. Brasil, Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares.** 2ª ed. Brasília, DF, 2015.
10. Faro A, Bahiano MA, Nakano TC, Reis C, Silva BFP, Vitti LS. COVID-19 e saúde mental: a emergência do cuidado. **Est Psicol.** 2020; 37. [<https://doi.org/10.1590/1982-0275202037e200074>].
11. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein.** 2010; 8: 102-106. [<https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>].
12. Silva ELP, Soares JCF, Machado MJ, Reis IMA, Cova SC. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. **Braz J Develop.** 2020; 6(1): 3119-3135. [<https://doi.org/10.34117/bjd.v6i1.6253.q5544>].
13. Carvalho LG, Leite SC, Costa DAF. Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. **Rev Casos Consult.** 2021; 12(1): e25178-e25178. ISSN 2237-7417. [<https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/25178>].
14. Sousa RF, Oliveira YR, Calou IBF. Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico. **Rev Revinter.** 2018; 11: 33-54. [<http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=view&path%5B%5D=327>].
15. He X, Luan F, Yang Y, Wang Z, Zhao Z, Fang J *et al*. *Passiflora edulis*: uma visão das pesquisas atuais em fitoquímica e farmacologia. **Front Farmacol.** 2020; 11: 617. [<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00617/full>].
16. Bortoluzzi MM, Schmitt V, Mazur CE. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. **Res Soc Develop.** 2020; 9(2): 47. ISSN-e 2525-3409. [<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i1.1504>].
17. Santos RDS, Silva SDS, Vasconcelos TCL. Aplicação de plantas medicinais no tratamento da ansiedade: uma revisão da literatura. **Braz J Develop.** 2021; 7(5): 52060-52074. [<https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.30316>].

18. Rocha ACB, Myva LMM, Almeida SG. The role of food in the treatment of anxiety and depression disorders. **Res Soc Develop**. 2020; 9: e724997890-e724997890. [<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7890>].
19. Costa CARA, Kohn OD, Lima VM, Gargano AC, Flório JC, Costa M. The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). **J Ethnopharmacol**. 2011; 137: 828-836. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.003>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767622/>].
20. Sousa RF, Oliveira YR, Calou IBF. Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico. **Rev Revinter**. 2018; 11: 33-54. [<https://doi.org/10.22280/revintervol11ed1.327>].
21. Borges NB, Salvi JO, Silva FC. Características farmacológicas dos fitoterápicos no tratamento de transtornos depressivos e de ansiedade: *Hypericum perforatum* Lineaus e *Piper methysticum* Georg Forster no tratamento de transtornos depressivos e ansiedade. **Braz J Surg Clin Res**. 2019; 3: 8-87. ISSN 2317-4404. [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190805_073948.pdf].
22. Botelho RM, Oliveira LS, Andrade LG. Estudo da utilização popular da espécie medicinal *Erythrina mulungu* Mart. Ex Benth no transtorno da ansiedade. **Rev Ibero-Amer Human Ciênc Educ**. 2021; 7: 1331-1345. [<https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2666>].
23. Caminha FF, Vieira TR. **Medicamentos fitoterápicos para saúde mental. Uberaba-MG**. Uberaba. 2020. Trabalho de conclusão Curso [Graduação em farmácia]. Universidade de Uberaba, Uberaba, MG. [<http://dspace.uniube.br:8080/jspui/handle/123456789/1563>].
24. Dias ECM, Trevisan DD, Nagai SC, Ramos NA, Silva EM. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. **Rev Baiana Saúde Públ**. 2017; 41: 297-307. [<https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/2306>].
25. Vargas ECA, Teixeira ER, Werneck YCS, Arantes DG. Uso de plantas com fins terapêuticos por usuários de uma unidade pré-hospitalar pública de Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil. **Rev Pesq Cuid é Fund**. 2019; 11: 1129-1134. [<https://ciberindex.com/index.php/ps/article/view/P11291134>].

Histórico do artigo | Submissão: 07/01/2022 | Aceite: 20/05/2022 | Publicação: 20/12/2022

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

Como citar este artigo: Silva FTM, Ferreira D, Santana GB, Santos KMG *et al*. Utilização da fitoterapia para redução da ansiedade frente a pandemia por SARS-COV-2. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(4): 541-550. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1404>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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



Revista Fitos

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

[Visualizar versão vigente online](#)

Última atualização: 30/09/2022

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

Telefone: (21) 3348.5598

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

Foco e Escopo

A Revista Fitos (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. Aceita manuscrito 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 registro 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

11.1. 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.

11.2. 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

