

Volume 17 - Número 2
Abril - Junho 2023

REVISTA

FITOS[®]

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

Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Medicamentos da Biodiversidade



Foto de capa: *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.)
Fonte: Ivar Leidus / Wikipedia

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

farmanguinhos
Instituto de Tecnologia em Fármacos



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

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ): Mario Moreira

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

Ana Claudia Dias de Oliveira, Abifina, Brasil

Cecília Verônica Nunez, INPA, Brasil

Elaine Elisabetsky, UFRGS, Brasil

Emiliano de Oliveira Barreto, UFAL, Brasil

Jan Carlo M. O. B. Delorenzi, Universidade Mackenzie, Brasil

Jislaine de Fátima Guilhermino, Fiocruz, Brasil

João Paulo Viana Leite, UFV, Brasil

Lígia Maria M.Valente, UFRJ, Brasil

Marcela Albuquerque Cavalcanti de Albuquerque, NEPP, Brasil

Marcos Sorrentino, USP, Brasil

Maria Raquel Figueiredo, Fiocruz, Brasil

Marisa Fernandes Mendes, UFRRJ, Brasil

Norma Albarello, UERJ, Brasil

Paulo Rogério Lopes, UFPR, Brasil

Valdir Florêncio da Veiga Junior, IME, 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 B3 – Interdisciplinar

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, 2022

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 17, número 2

Abril – Junho 2023

APRESENTAÇÃO

- Revista Fitos: a biodiversidade e a saúde na ciência aberta** 138
Yolanda de Castro Arruda

ARTIGO DE PESQUISA

- Anatomical characterization of the vegetative organs of three *Solanum* sp. L. Juss. (Solanaceae) species popularly known as medicinal** 139-153
Esteves, Marina Cristina Soares; Vieira, Julia de Souza; Cury, Graziela.
- Avaliação microbiológica da droga vegetal e extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.) obtidas em Goiânia, Goiás** 154-169
Microbiological evaluation the plant drug and dry extract of *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.) obtained in Goiânia, Goiás
Santos, Williany Gabrielle Silva; Oliveira, Thiago Levi Silva.
- Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca) e o uso de fitoterápicos de ação hipoglicemiante pela população brasileira** 170-182
Bauhinia forficata Link (pata-de-vaca) and the use of hypoglycemic herbal medicines by the brazilian population
Julião, Raícia Caroline de Souza.
- Desenvolvimento de formulações de uso tópico contendo extrato bruto de *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (Apocynaceae)** 183-199
Development of topical formulations containing crude extract of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. (Apocynaceae)
Schróder, Tainá; Goldschmidt, Mylene da Silva; Piana, Mariana; Kratz, Cristiane De Pellegrin.
- Produção de biomassa e dos óleos voláteis de *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira) em função da adubação e da sazonalidade** 200-217
Biomass and volatile oil production of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) under different fertilizations and seasonality
Sussa, Fábio Vitório; Furlan, Marcos Roberto; Silva, Paulo Sergio Cardoso.

REVISÃO

Uso de plantas medicinais: conhecimento da população residente no município de Arcoverde, PE, Brasil 218-235

Use of medicinal plants: knowledge of the population residing in the municipality of Arcoverde, PE, Brazil

Nascimento, Lana Delly Vieira Leite do; Barbosa, Mozart Duarte; Araújo, Elias Flávio Quintino de.

Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional 236-259

Exploitation of brazilian biodiversity as a source of active plant pharmaceutical ingredients (APPis): challenges for the national pharmaceutical industry

Meirelles, Gabriela; Ruppelt, Bettina Monika.

Prevalência da prescrição de medicamentos fitoterápicos por médicos do município de Macaé-RJ 260-273

Prescription prevalence of herbal medicines by physicians in Macaé-RJ

Martins, Andréia Luísa Duarte; Barbosa, Juliana Lourenço; Vieira, Rayana Almeida; Bastos Junior, Rossy Moreira; Almeida, Taís Fontoura de; Carneiro, Milena Batista.

Propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *Bauhinia*: revisão integrativa 274-294

Antidiabetic properties of medicinal plants of the genus *Bauhinia*: integrative review

Caledônio, Roberta Freitas; Queiroga, Anne Caroline Ferreira; Caledônio, Wilma Freitas; Felício, Janiel Ferreira; Xavier, Bárbara Letícia de Queiroz; Oliveira, Yara Santiago de; Rufino, Maria do Socorro Moura; Amaral, Jeferson Falcão do.

Structure-activity relationship of triterpenoid saponins: Biological properties and commercial applicabilities 295-316

Cruz, Maria de Fátima Simão Jucá; Pereira, Gabriela Moysés.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Normas para submissão e apresentação do manuscrito 317-321

Prezados(as) colaboradores(as) e leitores(as) da Revista Fitos,

É com imensa satisfação que apresentamos a publicação do número 2 do volume 17 da Revista Fitos, mantendo o nosso compromisso com a divulgação científica de qualidade em ciência, pesquisa e inovação em medicamentos da biodiversidade. Neste número constam 6 artigos de pesquisa e 4 artigos de revisão, a saber: **Caracterização anatômica dos órgãos vegetativos de três *Solanum* sp. L. (Solanaceae Juss.) espécie conhecida popularmente como medicinal** este estudo teve como objetivo contribuir com a caracterização anatômica da família para auxiliar na correta identificação das espécies de modo a subsidiar seu uso terapêutico seguro. Na sequência, a contribuição sobre a **Avaliação microbiológica da droga vegetal e extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.) obtidas em Goiânia, Goiás.** O uso de fitoterápicos de ação hipoglicemiante e as formas de acesso e adesão da população brasileira às plantas medicinais e fitoterápicos foram abordados no artigo ***Bauhinia forficata* link (pata-de-vaca) e o uso de fitoterápicos de ação hipoglicemiante pela população brasileira.** O desenvolvimento e a avaliação da estabilidade de diferentes bases farmacêuticas, contendo o extrato bruto de *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (Apocynaceae) foram estudados no artigo **Desenvolvimento de formulações de uso tópico contendo extrato bruto de *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (Apocynaceae).** O trabalho **Produção de biomassa e dos óleos voláteis de *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira) em função da adubação e da sazonalidade** contribuiu para ampliar o conhecimento do cultivo da espécie e para a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, voltadas à implementação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde. Os dados obtidos no estudo sobre o **uso de plantas medicinais: conhecimento da população residente no município de Arcoverde/PE** contribuem para a preservação e manutenção da saúde da população, aliando o conhecimento popular ao saber científico. A revisão **Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional** apresenta e analisa os principais desafios da indústria farmacêutica nacional acerca da exploração consciente da biodiversidade nativa como fonte de insumos ativos farmacêuticos vegetais (IFAVs). A relevância social do uso da fitoterapia como uma prática alternativa de cuidado, foi abordada na revisão **Prevalência da prescrição de medicamentos fitoterápicos por médicos do município de Macaé-RJ.** A hiperglicemia decorrente de defeitos na ação e/ou secreção da insulina foi abordada na revisão **Propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *bauhinia*: uma revisão integrativa.** Finalizando, os estudos encontrados na literatura científica sobre as propriedades terapêuticas das saponinas triterpenoides, bem como sua aplicabilidade comercial foram apresentados na **Relação estrutura-atividade de saponinas triterpenoides: propriedades biológicas e aplicabilidades comerciais.**

A todo(a)s o(a)s autore(a)s agradecemos a submissão dos seus trabalhos/estudos e confiança na equipe da revista Fitos. Assim como, agradecemos ao corpo de avaliadores e editores pelo empenhado em garantir a qualidade e aprimoramento da revista.

Ótima leitura!

Yolanda de Castro Arruda
Revisora e Assistente Editorial



Anatomical characterization of the vegetative organs of three *Solanum* sp. L. Juss. (Solanaceae) species popularly known as medicinal

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1430>

Esteves, Marina Cristina Soares¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2682-2403>

Vieira, Julia de Souza¹

 <https://orcid.org/0000-0002-0333-2874>

Cury, Graziela^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0002-0248-7786>

¹Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Tabuleiro do Martins, CEP 57072-900, Maceió, AL, Brasil.

*Correspondência: graziela.cury@icbs.ufal.br.

Abstract

Neotropical forests have many plant species of great value, be it nutritional, ornamental and, mainly, medicinal. The substances present in these species are the most varied and many families are very relevant in this regard. The family Solanaceae comprises many species whose secondary metabolites, including alkaloids, make them an interesting pharmacological target. However, the large number of species in the family and their often, which are often morphologically similar, makes their therapeutic use unsafe. Thus, this study aimed to contribute to the anatomical characterization of the family to assist in the correct identification of species so as to support their safe therapeutic use. The analyzed species (*S. paniculatum*, *S. sisymbriifolium* and *S. americanum*) were collected in Atlantic forest environments and anatomical analyses were performed according to usual protocols in plant anatomy. The results confirmed important diagnostic characteristics for the distinction of the species and provided data that contribute to their safer and more effective use, since their anatomical characterization can be used as a reference to assist in the identification of species.

Keywords: Jurubeba. Pharmacobotany. Solanaceae. *Solanum americanum*. *Solanum paniculatum*. *Solanum sisymbriifolium*.

Introduction

The occurrence and use of plants as well as the substances present in them are subjects that arouse great interest in the academic environment, in pharmaceutical industries, and among the population. However, despite their benefits, as some plants produce toxic substances, their use may be harmful for humans. Many plants are commonly used by the population without any prior knowledge and are generally commercialized

as natural products without instructions about their therapeutic use, being the popular name of the species, the only information provided.

Even today, in several poor regions and even in large cities in the world, medicinal plants are sold in open markets, marketplaces, houses, and herbalist's shops, and grown in residential backyards. Reports and popular observations of medicinal plants contribute significantly to the dissemination of the therapeutic use of plants. Such use is usually empirically indicated, but many of the chemical constituents responsible for the therapeutic effects of these plants are still unknown^[1].

In addition to the issue of production of toxic substances, the correct botanical identification of medicinal species is fundamental to develop pharmacological research, as well as to ensure the genetic conservation and maintenance of biodiversity^[2] and correct and safe use by the population.

In Brazil, the registration of herbal medicines is regulated by the Resolution of the Collegiate Board - RDC n° 26 of May 13, 2014, which provides for the registration of herbal medicines and report of traditional herbal products. Thus, the identification and morpho-anatomical characterization of plants are fundamental for the quality control of the raw material used in the preparation of herbal medicines, as a guarantee of reliability^[3]. It is also worth mentioning that researches on medicinal plants must meet standards of scientific rigor so that the production can be released^[3], and such standards can only be obtained when professionals in the area are involved in the research.

Solanaceae family comprises 98 genera and around 2700 species, many of high economic value^[4], and is widely used for therapeutic purposes due to its secondary metabolites^[5]. Many species of this family present alkaloids. Thus, the family has species that serve as a source of medicines, but also species that can be toxic^[6].

Within the family, the genus *Solanum* L. is one of the most researched and explored due to its wide number of species and diverse chemical composition, which includes a variety of steroidal saponins and glycoalkaloids of importance in the natural resistance of these plants against many pests^[7].

However, due to the large number of species of Solanaceae, the terminological issue becomes very complex. Several species are known by the same popular names, which makes their therapeutic use risky. Because of that, they end up being contraindicated to treat diseases. There are also conflicts as to the plant organs and the stage of development at which they should be used.

In order to contribute to the anatomical study of the family Solanaceae and assist in the correct identification of species, so as to increase the reliability of their therapeutic use, this study aimed to make an anatomical characterization of the vegetative organs of three *Solanum* species used in folk medicine.

Material and methods

The species studied in this work were *Solanum paniculatum* L., *Solanum sisymbriifolium* Lam. and *Solanum americanum* Mill.. *S. paniculatum*, commonly known as jurubeba, is widely used as a medicinal plant to treat various diseases, such as respiratory problems, liver diseases, anemia, and as a tonic^[8]. *S. sisymbriifolium*, also known as joá, is considered an infesting plant due to the easy dispersion of seeds and for having a chemical compound that makes it resistant to pests and diseases^[9]. It is popularly used

as a medicine for digestive and urinary problems^[10]. *S. americanum*, also called aguaraguá, is used as medicine by the population in the treatment of injuries caused by *Leishmania* sp. (Trypanosomatidae)^[7], cough, and infection by protozoa^[2].

The study material was collected in an Atlantic forest environment at the A.C. Simões *campus* of the Federal University of Alagoas (UFAL) with the presence of reproductive structures. Three adult individuals of each species were collected and a representative part of the material was pressed for production of exsiccates, confirmation of identification, and creation of vouchers for deposit at the MAC herbarium with the following information: *Campus* - UFAL, Maceió AL, 02/02/2017, fl./fr., M.C.S. Esteves 2, 3, (MAC64076, MAC64077, MAC 57989).

Other parts of the material were fragmented and sorted into roots, stems and leaves and fixed in FAA 70 (formaldehyde, acetic acid, 70% ethanol, 1:1:18 v/v) for 24 hours^[11]. After this time interval, the material was stored in 70% alcohol for further processing.

For anatomical analyses, free-hand cross sections were made of plant organs at various stages of development with the aid of a razor blade. They were clarified with 2% sodium hypochlorite, stained with 0.5% Astra blue aqueous solution and 0.5% safranin aqueous solution^[12], and mounted between slides and coverslips with 40% glycerin to prepare semipermanent histological slides.

For the detection of chemical compounds, the following tests were carried out: ferric chloride for detection of phenolic compounds^[13]; ruthenium red staining for mucilage and pectin^[14]; Sudan IV and Sudan black B staining for lipids^[15]; zinc iodine chloride for starch^[16].

After preparation of histological slides, the samples were analyzed and photographed using an Olympus BX51 Microscope with an Olympus DP25 camera, Olympus DP2-BSW software.

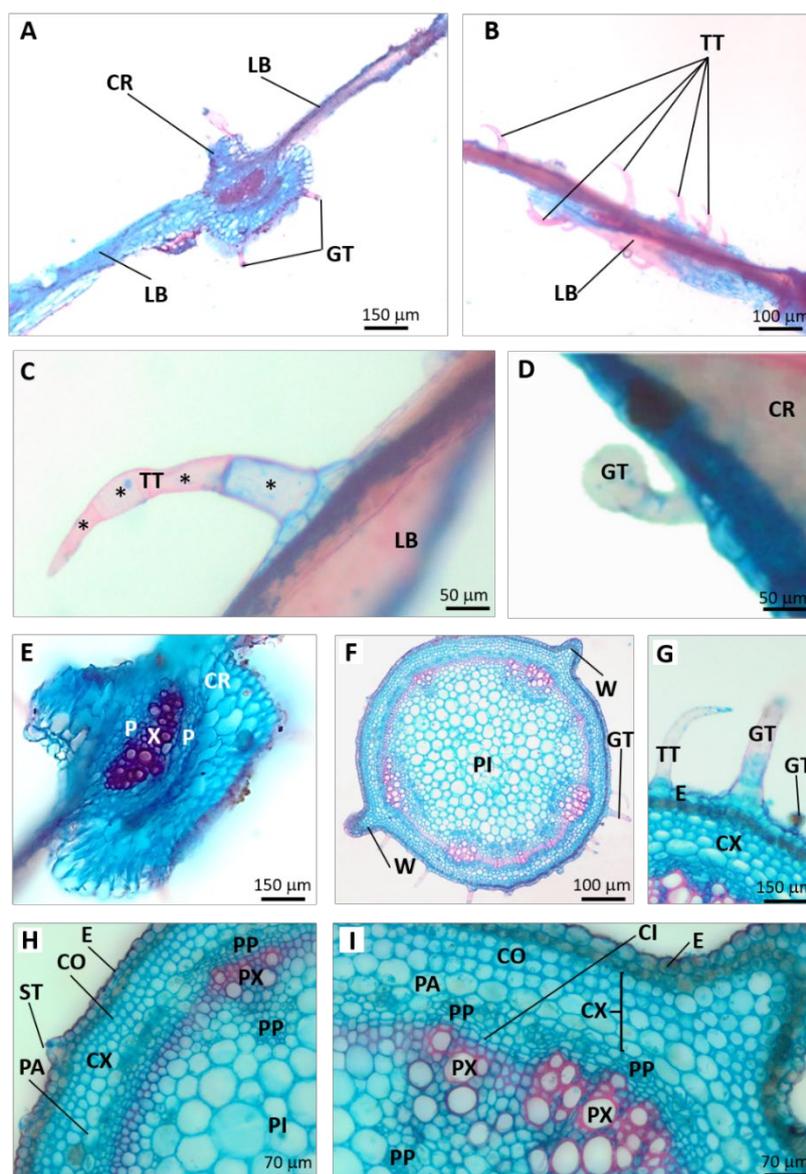
Results and Discussion

S. americanum (**FIGURE 1A**) presented leaf blades with uniseriate epidermis, stomata on both sides, uniseriate, four-celled, tector trichomes on both surfaces, in small quantities, and even more scarce on the abaxial surface (**FIGURE 1B-C**); dorsiventral mesophyll with a layer of palisade parenchyma and three to four layers of spongy parenchyma (**FIGURE 1B**); midrib with a biconvex outline with a more prominent abaxial surface, uniseriate epidermis, parenchymal cortex and amphicrival vascular cylinder, with rare peltate glandular trichomes on the abaxial surface (**FIGURE 1D-E**).

The analysis of the primary structure of the stem revealed two lateral wings (**FIGURE 1F**), uniseriate epidermis with few uniseriate single-celled non-glandular trichomes, few glandular trichomes formed by a head cell, a tapered median cell, a basal cell, and few peltate glandular trichomes (**FIGURE 1G**); internal to the epidermis, the first layer of the cortex was composed of parenchymal cells and the rest corresponded to two to three layers of angular collenchyma and, internally to them, two more layers of parenchyma cells (**FIGURE 1H-I**). The vascular cylinder was composed of bicollateral vascular bundles surrounding a wide parenchymatous pith (**FIGURE 1H-I**). In secondary growth (**FIGURE 2A**), the phellogen was installed and the epidermis was replaced by the periderm with one to two layers of phellem cells (**FIGURE 2B**). The cortex started to be composed of two cell layers of lamellar collenchyma and, internally to them, two to three layers

of parenchyma cells, which undergo anticlinal divisions during organ growth in thickness (**FIGURE 2A-B**). The vascular cylinder was composed of primary phloem, secondary phloem, secondary xylem and primary xylem and, internally to it, primary phloem.

FIGURE 1: A-E) Transverse sections of the foliar limb of *S. americanum*. F-I) Transverse sections of stem in primary growth of *S. americanum*. *: tector trichome cells; CR: central rib; Cl: cambial initial; CO: colenchyma; CX: cortex; E: epidermis; GT: Glandular trichome; LB: Lamina blade; P: Phloem; PA: Parenchyma; PI: Pith; PP: Primary phloem; PX: Primary xylem; TT: Tector trichome; ST: Stomata; X: Xylem; W: Wing.

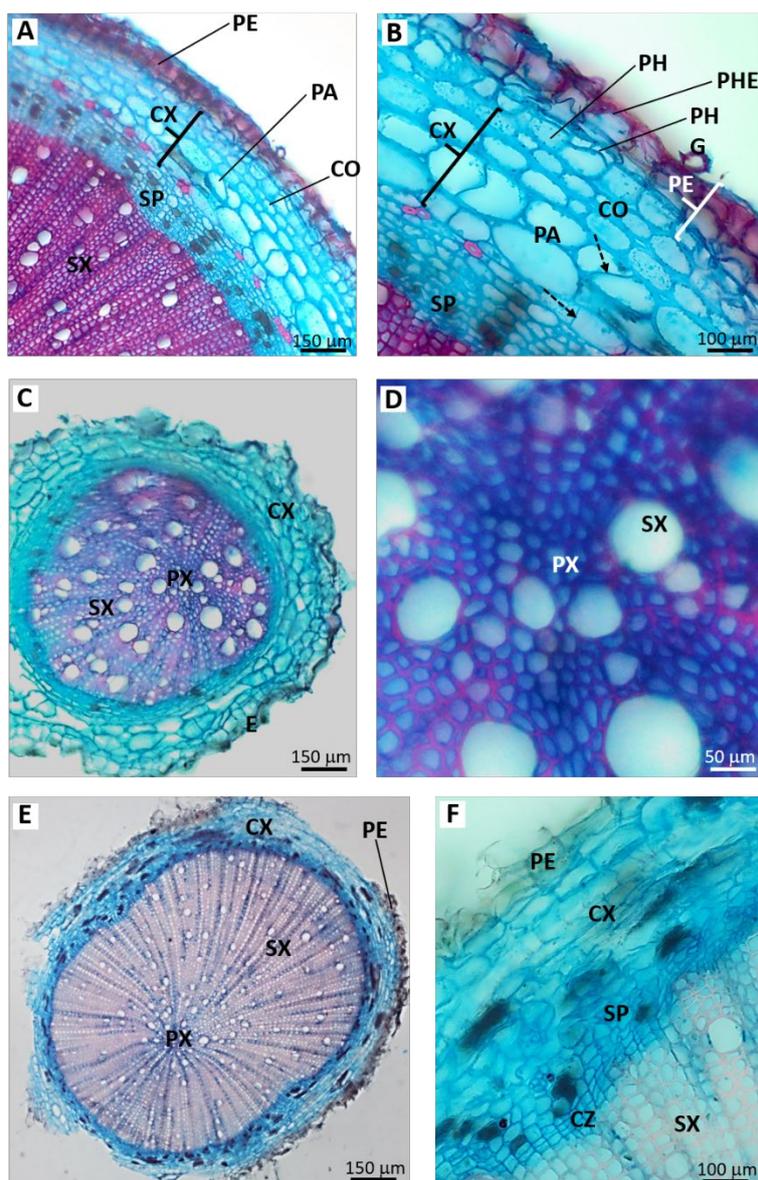


The root at initial secondary growth presented epidermis as outermost tissue, cortex with parenchyma cells of different sizes and shapes, phloem, and primary xylem, which was diarch (**FIGURAS 2C-D**). In secondary structure, the root presented the same cell types plus secondary phloem, cambium, and secondary xylem (**FIGURE 2E-F**).

In *S. paniculatum*, the leaves were hypostomatic and presented uniseriate epidermis, some capitate glandular trichomes on the adaxial surface (**FIGURE 3A**) and stellate non-glandular trichomes in great

amount on the abaxial surface (**FIGURE 3A-C**) both on the midrib and the leaf blade; dorsiventral mesophyll composed of a layer of palisade parenchyma and three to four layers of spongy parenchyma; midrib with a biconvex outline with a more prominent abaxial surface, uniseriate epidermis, cortex with a layer of collenchyma and the rest of the layers of parenchyma, amphicrival vascular cylinder and horseshoe-shaped xylem (**FIGURE 3C**), and rare glandular trichomes on the adaxial surface (**FIGURE 3D**).

FIGURE 2: A-B) Transverse sections of stem in secondary growth of *S. americanum*. C-D) Transverse sections of root in the initial of the secondary growth of *S. americanum*. E-F) transverse sections of root in secondary growth of *S. americanum*. Dotted arrow: cells in división; CO: Colenchyma; CX: Cortex; CZ: Cambial zone; PA: Parenchyma; PE: Periderm; PH: Phellem; PHE: Phellogen; PX: Primary xylem; Phg phellogen; SP: Secondary phloem; SX: Secondary xylem.



The primary structure of the stem showed a uniseriate epidermis with rare stellate non-glandular trichomes; cortex composed of approximately seven layers of parenchyma cells and, internally to them, some sclerified cells (**FIGURE 4A**). In initial secondary growth (**FIGURE 4B**), the stem started to present periderm and the cortex was composed of approximately seven layers of collenchyma cells, five layers of parenchyma cells, and sclerified cells. In well-established secondary growth (**FIGURE 4C**), the cortex presented the same cells

as the previous stage but the layer of sclerified cells became continuous and there was the production of secondary xylem and phloem.

The primary structure of the root (**FIGURE 4 D**) presented epidermis, cortex formed by cell divisions in the endodermis and composed of six layers of rounded, uniform parenchymal cells, containing great amounts of starch. The vascular cylinder had primary phloem and xylem, the latter being tetrarch (**FIGURE 4H**). In secondary structure, at initial development, the installation of the phellogen and subsequent establishment of the periderm with five layers of phellem cells (**FIGURE 4E**) were observed; the cortex still contained starch and the vascular cylinder had additionally secondary phloem, cambium and secondary xylem (**FIGURE 4 E-G**).

FIGURE 3: A-D) Transverse sections of the foliar limb of *S. paniculatum*. CR: Central rib; GT: Glandular trichome; LB: Lamina blade; PP: Primary phloem; STT: Stellar tector trichome; SPP: Spongy parenchyma.

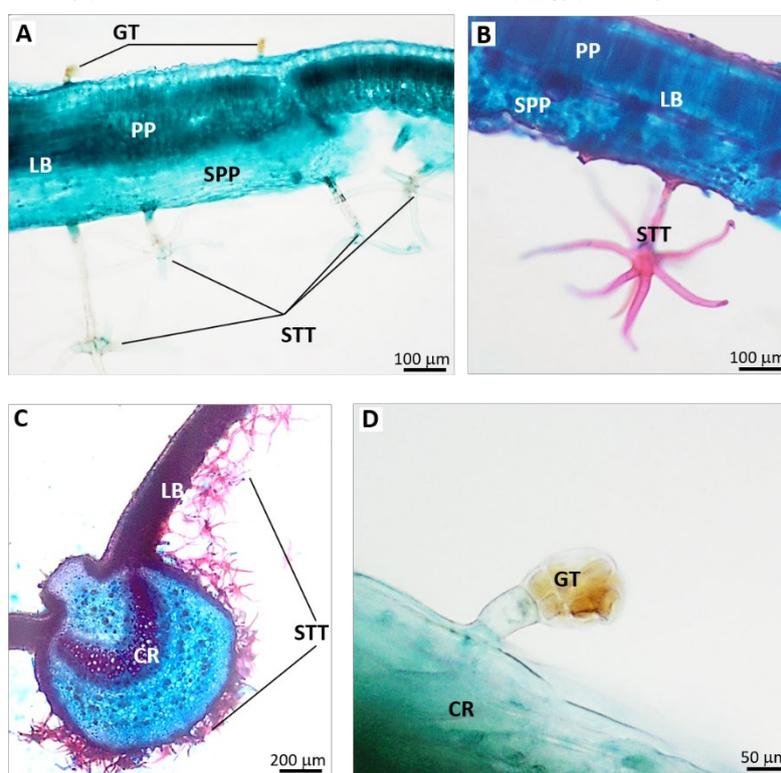
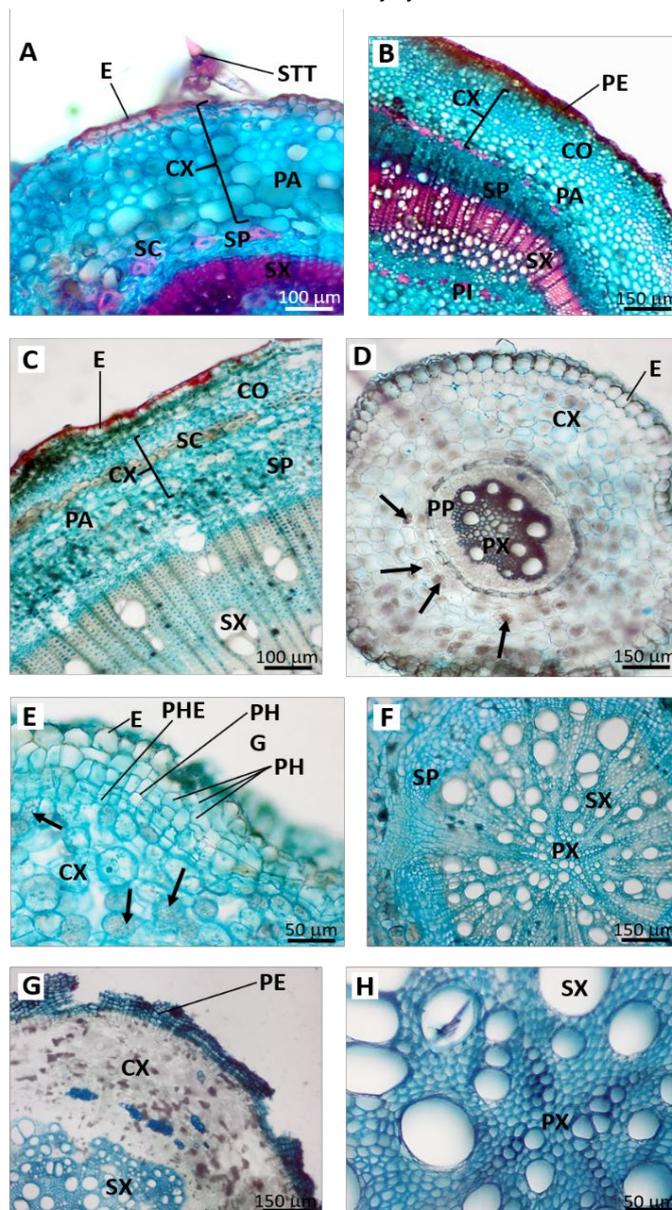


FIGURE 4: A) Transverse section of the stem in primary growth of *S. paniculatum*. B) Transverse section of the stem *S. paniculatum* in the initial of the secondary growth. C) Transverse section of the stem in secondary growth of *S. paniculatum*. D) Transverse section of the root of *S. paniculatum* in primary growth. E) Transverse section of the root of *S. paniculatum* in the initial of secondary growth. F-H) Transverse sections of the root of *S. paniculatum* in secondary growth. Arrows: Cells with starch grains; CO: Colenchyma; CX: Cortex; e: epidermis; PP: Primary phloem; PX: Primary xylem; PA: Parenchyma; PE: Periderm; PH: Phellem; PHE: Phelloderm; PHG: Phellogen; PI: Pith; SC: Scerenchyma cells; SP: Secondary phloem; STT: Stellar tector trichome; SX: Secondary xylem.

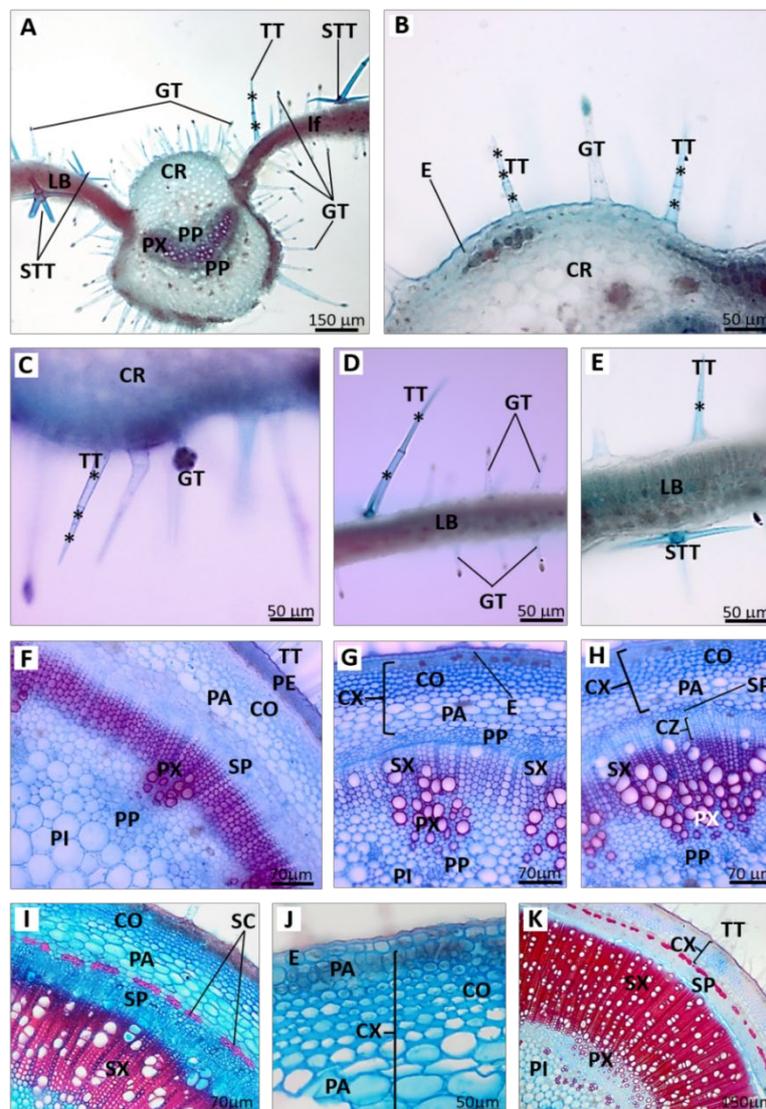


S. sisymbriifolium presented amphistomatic leaves with few, uniseriate, uni-, bi- or tricellular non-glandular trichomes, both on the midrib and the leaf blade, on the two surfaces of the epidermis (**FIGURE 5A-E**); few stellate non-glandular trichomes only on the leaf blade, on both sides of the epidermis (**FIGURE 5A-E**); many glandular trichomes formed by a single head cell, a tapered median cell, and a basal cell distributed throughout both surfaces of the epidermis (**FIGURE 5A-E**); rare peltate glandular trichomes only on the lower surface of the midrib (**FIGURE 5C**); dorsiventral mesophyll with a layer of palisade parenchyma and three layers of spongy parenchyma (**FIGURE 5E**); midrib with a biconvex outline with a more prominent

abaxial surface, uniseriate epidermis, cortex with three to four layers of collenchyma and the rest of parenchyma, and amphicribral vascular cylinder with horseshoe-shaped xylem (**FIGURE 5A**).

The primary structure of the stem presented uniseriate epidermis with few uniseriate, uni or bicellular non-glandular trichomes; cortex composed of three layers of parenchyma cells below the epidermis, six layers of angular collenchyma cells, and three to six layers of parenchyma cells (**FIGURE 5F-G**). The central cylinder presented bicollateral vascular bundles around the pith (**FIGURE 5F-G**), until the beginning of secondary growth (**FIGURE 5H**). In secondary growth, the epidermis was maintained; the cortex remained similar to that of the primary stem but with the appearance of a discontinuous band of sclerified cells surrounding the vascular cylinder, which was added with secondary phloem and xylem (**FIGURE 5I-K**).

FIGURE 5: A-E) Transverse sections of the foliar limb of *S. sisymbriifolium*. F-G) Transverse sections of stem in primary growth of *S. sisymbriifolium*. H) Transverse section of the stem of *S. sisymbriifolium* in the initial of the secondary growth. I-K) Transverse sections of the root of *S. sisymbriifolium* in secondary growth. CR: Central rib; CZ: Cambial zone; CO: Colenchyma; CX: Cortex; E: Epidermis; GT: Glandular trichome; LB: Leaf blade; PP: Primary phloem; PX: Primary xylem; PA: Parenchyma; PE: Periderm; PI: Pith; STT: Stellar tector trichome; SC: Sclerenchyma cells; SP: Secondary phloem; SX: Secondary xylem; TT: Tector trichome.



In the initial of secondary structure of the root presented a uniseriate epidermis, a cortex composed of several layers of large, rounded parenchyma cells (**FIGURE 6A**), and a vascular cylinder with diarch primary xylem (**FIGURE 6B**). The inner cortex was formed by cells produced by meristematic activity of the layer of precursor cells of the endoderm, the proendoderm. This meristematic activity produces the internal cortex of the root, observed as conspicuous layers of stratified cells (**FIGURE 6C-D**). In the secondary structure, the phellogen was installed, and the periderm was developed (**FIGURE 6C-D**); the vascular cylinder started to present secondary phloem, cambium, and secondary xylem, with two protoxylem poles. The main anatomical differences are showed in the **TABLE 1**.

Regarding the histochemical tests performed, all reacted negatively in the three species.

FIGURE 6: A-D) Transverse sections of the root of *S. sisymbriifolium* in the initial of the secondary growth. E-F) Transverse sections of the root of *S. sisymbriifolium* in the secondary growth. CX: Cortex; EC: External cortex; IC: Internal cortex; PX: Primary xylem; PE: Periderm; PHE: Phellogen; PHG: Phellogen; SX: Secondary xylem.

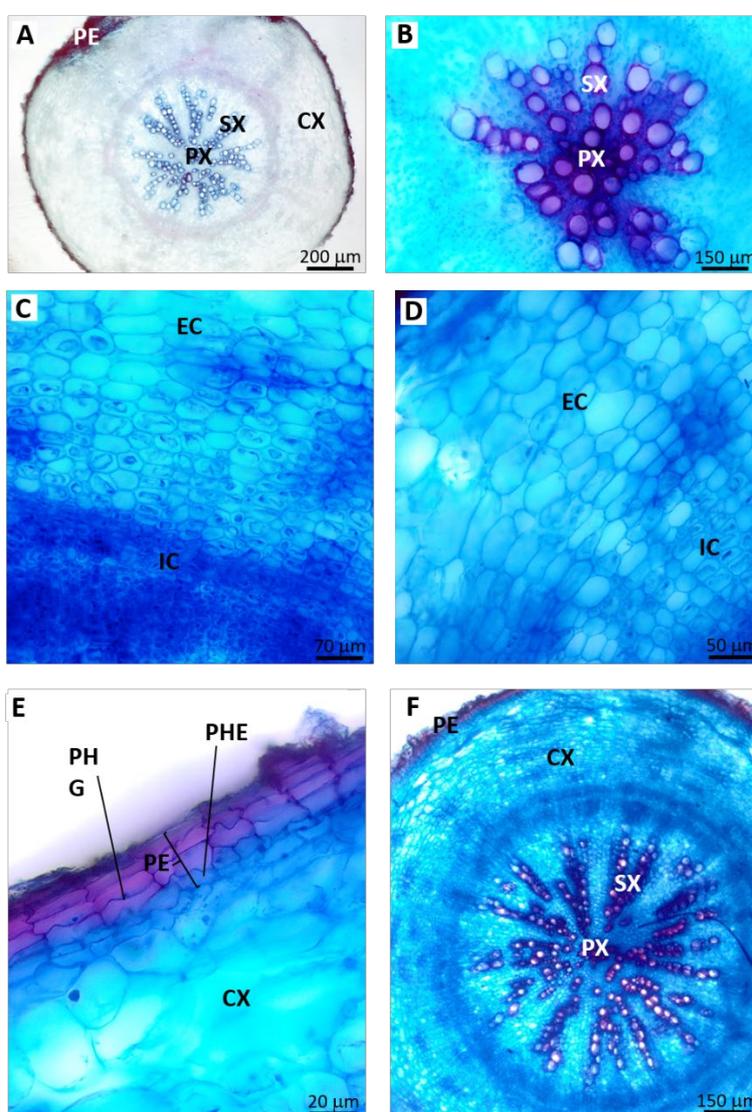


TABLE 1: Mean differences among the species.

| Charactter | Foliar limb | | Primary stem | | | Secondary stem | | Root | |
|---------------------------|----------------------|-----------------|--------------|-------|----------------|----------------|-----------|------------------|------------|
| | Trichomes | Central rib | | Wings | Trichomes | Cortex | Coating | Cortex | Protoxylem |
| Cortex | | Vascular bundle | | | | | | | |
| <i>S. americanum</i> | tt, gt -- -- | par | bico | p | tt e gt - - | col, par | periderm | col, par | 2 poles |
| <i>S. paniculatum</i> | stt, tg ++ - | col, par | bico, o | a | stt -- | pa, scl | periderm | col, par, scl | 4 poles |
| <i>S. sisymbriifolium</i> | tt, stt, gt - - + | col, par | bico, o | a | tt - | col, par | epidermis | col, par, scl | 2 poles |

Legend: Captions: a = absent; bico = biconvex; col = colenchyma; escl = sclerenchyma; par = parenchyma; tt = tector trichome; gt = glandulas Trichome glandular; stt = stellar tector trichome; p = present; --- = sparse; - = little; + = many; ++ = too many; o = horseshoe shape.

The species studied here have different therapeutic properties. Thus, pointing out the anatomical differences between them is of paramount importance for their safe use.

Studies of the external and internal morphology of any plant used in medicine are extremely important for the identification of these species. Although some sophisticated chemical and molecular methods are available for identification of plant material, morphoanatomical studies are the simplest methods to prevent counterfeiting and adulteration of drugs^[17].

In this work, it was found that the main anatomical differences were related to the type and quantity of trichomes present on the leaves and stems, mainly in the primary structure of these organs; the composition of the cortex of the midrib and the stem, in both primary and secondary structure; the shape of the vascular bundle in the midrib; the presence or absence of wings on the surface of primary stems; the outermost tissue of secondary stems; and the number of protoxylem poles of the root.

These differences do not only characterize the species, but also allow comparative analyses and represent diagnostic characteristics.

Trichomes are important structures in xeric environments, as they maintain a saturated atmosphere of water vapor around the leaf^[18].

Trichomes can be glandular or non-glandular and were present in the three species studied. Glandular trichomes can be subdivided into capitate and peltate and present variable morphology, structure and density on the epidermis of different species and organs^[19].

Both capitate and peltate glandular trichomes are frequently present in plants of the Asteraceae, Lamiaceae and Solanaceae families. Capitate trichomes usually consist of a basal cell, one to several stalk cells, and one or a few secretory cells at the tip of the stalk. They predominantly produce non-volatile or less volatile compounds that are directly exuded onto the surface of the trichome^[20].

Peltate trichomes, of which typical examples can be found in mint and basil, consist of a basal cell, a (short) stalk cell, and a head composed of several secretory cells. Glandular trichomes are important in plant

resistance against pests and can be used, therefore, as an important first line of defense against herbivorous insects and pathogens^[21].

Other *Solanum* species also present glandular trichomes. For example, unbranched glandular trichomes were identified in *S. lycopersicum* L., in the twelve subsamples of the Vegetable Germplasm Bank (UFV)^[22], and contained compounds such as glycosylated flavonoids (rutin), nitrogenous phenolic compounds (acid chlorogenic), methyl ketones (2-tridecanone and 2-undecanone), and zingiberene sesquiterpenes.

As for non-glandular trichomes, the literature provides information about their presence in other species of *Solanum*^[23], and in some cases the dense layer of stellate trichomes on leaves has been interpreted as a bio-shield against stress^[24].

In the present study, most trichomes of *S. paniculatum* were glandular, while those of *S. sisymbriifolium* were mostly non-glandular. In turn, both types were less frequent in *S. americanum*, which may suggest that this species is the most vulnerable of the three to herbivory and environmental stress.

Although ecological variations can affect the distribution of trichomes, the type of trichome is a stable trait in most species^[21].

The morphology and distribution pattern of trichomes on leaf surfaces of the *Solanum* species analyzed by them were useful for distinction of the species, and that this would be especially useful for pharmacognosists, archaeobotanists, paleobotanists, and agronomists^[22].

Regarding key anatomical features, the literature provides information on *Solanum* species that can be compared to the present findings, and when combined, they allow an accurate diagnosis and correct distinction and identification of the species. *Solanum caavurana* has been described as having leaves with a dorsiventral mesophyll, uniseriate palisade parenchyma, spongy parenchyma, and biconvex midrib. The initial secondary structure of the stem, in cross section, presents uni-stratified epidermis followed by collenchyma of the angular type, forming a continuous cylinder of four to five layers delimited by sclerenchyma bundles and five to six layers of cortical parenchyma. The vascular system is bicollateral with eustelic organization, delimited by a layer of discontinuous sclerenchyma bundles that surround the external phloem. The initial secondary structure of the root shows a poorly developed periderm and gradual suberization of epidermis cells. The cortical parenchyma consists of five to six layers of parenchyma cells^[25].

Solanum lycocarpum presents stellate, bicellular, non-glandular and glandular trichomes on both sides of the leaf blade. The mesophyll has dorsiventral arrangement with palisade parenchyma formed by a layer of long, narrow cells, and spongy parenchyma formed by three to five layers of polyhedral cells that show a compact disposition, without typical characteristics of spongy parenchyma^[26].

The leaves of *S. crinitum* present a uniseriate epidermis with multiseriate-stalked porrect-stellate trichomes. In cross section, the mesophyll is of the dorsiventral type with uniseriate palisade parenchyma and 4-5 layers of spongy parenchyma. The midrib shows a biconvex outline in cross section, with a more conspicuous convexity on the abaxial side. The epidermis is uniseriate with rounded cells and long-stalked stellate trichomes, similar to those of the leaf blade. Adjacent to the epidermis, there is the angular collenchyma, with about five layers, followed by the fundamental parenchyma.

In *S. gomphodes*, the leaves are amphistomatic and have uniseriate epidermis with sessile to subsessile, rarely stalked, porrect-stellate trichomes on the adaxial side, and long-stalked porrect-stellate trichomes on the abaxial side. The mesophyll, in cross section, is of the dorsiventral type, with uniseriate palisade parenchyma and 4-5 layers of spongy parenchyma. The midrib has uniseriate epidermis and stalked stellate trichomes.

The leaves of *S. torvum* have uniseriate epidermis with sessile stellate trichomes on both surfaces. The mesophyll is dorsiventral with uniseriate palisade parenchyma and 4-5 layers of spongy parenchyma. The midrib shows a single-celled layered epidermis followed by 4-7 layers of angular collenchyma. The stem has uniseriate epidermis with porrect-stellate trichomes. The collenchyma is angular forming a continuous cylinder, 5-8 layers, followed by a reduced cortical parenchyma, 4-5 layers. The vasculature consists of external phloem, xylem, and internal phloem. The root, in initial secondary growth, has an underdeveloped periderm and stratified parenchyma located between the periderm and the phloem. The secondary phloem and the xylem form a massive cylinder, although a tetrarch structure can be observed.

The mesophyll of *S. pseudocapsicum* reveals dorsiventral organization and is composed of one layer of palisade parenchyma and about four layers of parenchyma. In young stems, the epidermis consists of a single compact layer and most of the cortex is formed by parenchyma cells which accumulate starch grains^[27].

In *S. capsicoides*, were observed amphistomatic leaves with uniseriate epidermis, with the presence, on both sides, of uniseriate, tetra-multicellular elongate, capitate and claviform glandular trichomes and uniseriate, bi-multicellular and hexa-multicellular elongate trichomes. The mesophyll has dorsiventral organization with one layer of cells of palisade parenchyma and spongy parenchyma. The midrib is biconvex, with a bicollateral vascular bundle surrounded by parenchyma, interrupted by angular collenchyma cells on both surfaces^[28].

The above descriptions indicate that the main characteristics that vary between the *Solanum* species are the type, location and quantity of trichomes, as well as the number of protoxylem poles of the root.

Regarding trichomes, in *S. sisymbriifolium*, *S. americanum* and *S. paniculatum*, it was observed that the trichomes varied in type, quantity and location. These same variations were noticed in the analysis of the species described in the literature.

The number of protoxylem poles is a characteristic that had little divergence among the analyzed species: *S. sisymbriifolium* and *S. americanum* had two poles, and *S. paniculatum* had four. Among the other species found in the literature, this characteristic was described only in *S. torvum*, which had four poles.

A variation in the observed in the organization of the root stele of *Pyrostegia venusta* (Bignoniaceae) from triarch to heptarch^[26]. In turn, in *Pachyrhizus ahipa* (Fabaceae), it was found that the organization of the root stele was consistently tetrarch^[29].

Conclusion

The data obtained here from the anatomical analyses aimed at increasing the knowledge of Brazilian medicinal plants and of the family Solanaceae and allowing the better use of these plants, since their anatomical peculiarities can be used as a reference for the identification of the species.

The different patterns found in the type, location and quantity of trichomes, based on the present and literature data, indicate that this trait may be the most assertive for the distinction of species of the family Solanaceae.

The number of protoxylem poles also represented an important trait separating species; however, the intraspecific variations that may occur and the lack of comprehensive information in the literature on this aspect of the genus *Solanum* do not support the effective use.

Financing source

There was no financial support.

Conflict of interests

There is no conflict of interest between the authors.

Acknowledgements

The authors thank the Laboratory of Cellular and Molecular Biology of the Institute of Biological and Health Sciences (UFAL), coordinated by Professor Emiliano de Oliveira Barreto, for allowing us to use the equipment for microscopic analysis and photographic record.

Teacher Antônio Valeriano Pereira dos Santos, died in 2019, for his great contribution to Plant Anatomy in the State of Alagoas (BR). Despite his great talent and intellectual capacity, in his area of study, he preferred to dedicate himself entirely to the noble activity of teaching in the Bachelor and Degree Courses in Biological Sciences at the Institute of Biological and Health Sciences at the Federal University of Alagoas, contributing enormously with the training of students in Botany. In this way, the professor never obtained this number, which does not detract from his merit as a researcher and professor.

Contributors

Study design: AVPS; GC; JSV; MCSE

Data curated: AVPS; GC; JSV; MCSE

Data collect: GC

Data analysis: GC

Writing of the original manuscript: GC

Proofreading and Editing: GC

References

1. Silva FP *et al*. Avaliação dos extratos de *Anacardium occidentale* Linn e *Lippia sidoides* Cham no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. **Braz J Period**. 2013; 23: 18-25. [<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-853527?src=similardocs>].

2. Cury G, Tomazello-Filho M. Caracterização e descrição da estrutura anatômica do lenho de seis espécies arbóreas com potencial medicinal. **Rev Bras PI Medic**. 2011; 13: 311-318. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722011000300010>].
3. Ming LC. Estudos e pesquisas de plantas medicinais na agronomia. **Hort Bras**. 1994; 12: 3-9.
4. Brito SCD, Rodrigues W. Avaliação do marco regulatório na produção de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev Pol Pub**. 2016; 9: 531-538. [<https://doi.org/10.18764/2178-2865.v19n2p531-538>].
5. Olmstead RG, Bohs L. **A summary of molecular systematic research in Solanaceae: 1982-2006**. In: VI Genomics Meets Biodiversity. Belgium: International Society for Horticultural Science, 2007. 564 p. ISBN: 9789066054271.
6. Oliveira MLB, Cavalcante FS, Lima RA. Uso, classificação e diversidade de *Solanum* L. (Solanaceae). **Rev Biodiv**. 2020; 19(3): 142-159. [<https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/biodiversidade/article/view/10823>].
7. Moreira HJC, Bragança HBN. **Manual de Identificação de Plantas Infestantes (Hortifruti)**. 1ªed. São Paulo: FMC Agricultural Products, 2011. 1017 p.
8. Friedman M, Rayburn JR, Bantle JA. Developmental toxicology of potato alkaloids in the frog embryo teratogenesis assay – *Xenopus* (FETAX). **Food Chem Toxicol**. 1991; 29: 537-547. [[https://doi.org/10.1016/0278-6915\(91\)90046-A](https://doi.org/10.1016/0278-6915(91)90046-A)].
9. Cordeiro JMP, Félix LP. Conhecimento botânico medicinal sobre espécies vegetais nativas da caatinga e plantas espontâneas no agreste da Paraíba. Brasil. **Rev Bras PI Med**. 2014; 16: 685-692. [https://doi.org/10.1590/1983-084x/13_077].
10. Victoria-Filho R. **Controle de plantas daninhas em pastagens**. In: Peixoto AM, Moura JC, Faria VP, eds. Pastagens na Amazônia. Piracicaba: FEALQ; 1986. 71-90.
11. Mentz LA, Lutzenberger LC, Schenkel EP. Da flora medicinal do Rio Grande do Sul: notas sobre a obra de D'Avila (1910). **Cad Farm**. 1997; 13: 25-47.
12. França F, Lago EL, Marsden PD. Plants Used in the Treatment of Leishmanial ulcers due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil. **Rev Soc Bras Medic Trop**. 1996; 29: 229-232. [<https://doi.org/10.1590/S0037-86821996000300002>].
13. Johansen DA. **Plant microtechnique**. New York: Mc Graw - Hill Book; 1940.
14. Bukatsch F. Mikrokosmos. Comments on the Astra blue-safranin double staining. **Mikrokosmos**. 1972; 61: 61-225.
15. Pearse, AGE. **Histochemistry: theoretical and applied**. 3ªed. Baltimore: The Williams & Wilkins Company; 1972. 624 p.
16. Strasburger E. Kernteilungsbilder bei der Erbse. **Flora Allg Bot Zeit**. 1911; 102: 1-23. [[https://doi.org/10.1016/S0367-1615\(17\)32334-0](https://doi.org/10.1016/S0367-1615(17)32334-0)].
17. Fahn A. Structural and functional properties of trichomes of xeromorphic leaves. **Ann Bot**. 1986; 57: 631-637. [<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aob.a087146>].
18. Ascensão L, Mota L, Castro MDM. Glandular trichomes on the leaves and flowers of *Plectranthus ornatus*: morphology, distribution and histochemistry. **Ann Bot**. 1999; 148: 221-227. [<https://doi.org/10.1006/anbo.1999.0937>].

19. Silva ML *et al.* Avaliação de tricomas em subamostras de tomate (*Solanum lycopersicum* L.). **Enciclop Biosfera Centro Cient Conhecer.** 2015; 11: 305. [<https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/1750>].
20. Glas JJ *et al.* Plant glandular trichomes as targets for breeding or engineering of resistance to herbivores. **Int J Mol Sci.** 2012; 17077-17103. [<https://doi.org/10.3390/ijms131217077>].
21. Okpon ENU. Morphological notes on the genus *Cassia*. **Edinb J Bot.** 1969; 29: 185–196.
22. Adedeji O, Ajuwon OU, Babawale OO. Foliar epidermal studies, organographic distribution and taxonomic importance of trichomes in the family Solanaceae. **Int J Bot.** 2007; 3: 276-281, 2007. [<https://doi.org/10.3923/ijb.2007.276.282>].
23. Al Sheef NB. Micromorphology and ultrastructure of trichomes of libyan *Salvia fruticosa* Mill. **Arch Biol Sci.** 2015; 65: 239-248. [<https://doi.org/10.2298/ABS1301239S>].
24. Nurit-Silva K, Agra MF. Estudo Morfoanatômico de órgãos vegetativos de *Solanum caavurana* Vell. (Solanaceae). **Latin American J Pharmacy.** 2009; 28: 675-81. [<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7820>].
25. Elias SRM *et al.* Anatomia foliar em plantas jovens de *Solanum lycocarpum* A. St.-Hil. (Solanaceae). **Rev Bras Bot.** 2003; 26: 169-174. [<https://doi.org/10.1590/S0100-84042003000200004>].
26. Sanghvi GV *et al.* Morpho-anatomy of *Solanum pseudocapsicum*. **Braz J of Pharmacogn.** 2011; 21: 11-15. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000026>].
27. Ferreira ARA *et al.* Leaf morphoanatomy of *Solanum capsicoides* All. (Solanaceae) from restinga area. **Latin Am J Pharm.** 2013; 32: 287-91. [https://www.researchgate.net/publication/289225163_Leaf_Morphoanatomy_of_Solanum_capsicoides_All_Solanaceae_from_Restinga_Area].
28. Gabrielli AC. Contribuição ao estudo anatômico da raiz de *Pyrostegia venusta* (Ker) Miers-Bignoniaceae. **Rev Bras Bot.** 1992; 15: 95-104.
29. Appezzato-da-Glória B, Estelita MEM. Development, structure and distribution of colleters in *Mandevilla illustris* and *M. velutina* (Apocynaceae). **Rev Bras Bot.** 2000; 23: 113-120. [<https://doi.org/10.1590/S0100-84042000000200001>].

Histórico do artigo | Submissão: 13/02/2022 | Aceite: 28/10/2022 | Publicação: 30/06/2023

Como citar este artigo: Esteves MCS, Vieira JS, Cury G. Anatomical characterization of the vegetative organs of three *Solanum* sp. L. Juss. (Solanaceae) species popularly known as medicinal. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 139-153. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1430>>. 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 microbiológica da droga vegetal e extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.) obtidas em Goiânia, Goiás

Microbiological evaluation the plant drug and dry extract of *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.) obtained in Goiânia, Goiás

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1416>

Santos, Williany Gabrielle Silva¹

 <https://orcid.org/0000-0002-1329-1383>

Oliveira, Thiago Levi Silva^{1,2*}

 <https://orcid.org/0000-0003-3848-5261>

¹Centro Universitário de Goiânia (UNICEUG), Departamento de Farmácia, Av. T-2 - St. Bueno, CEP 74215-005, Goiânia, GO, Brasil.

²Universidade Paulista (UNIP), Departamento de Farmácia, *Campus* Goiânia, Flamboyant. Rodovia BR-153 KM 0,7 Área 1/5, Fazenda Botafogo, CEP 74845-090, Goiânia, GO, Brasil.

*Correspondência: thiagolevi.farmacia@hotmail.com.

Resumo

A qualidade dos Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) obtidos a partir de plantas medicinais depende de um minucioso controle de qualidade que garantam sua segurança física e biológica. Os derivados de espécies vegetais que têm ação no Sistema Nervoso Central (SNC) são muito utilizados por causarem menos efeitos adversos que os psicofármacos sintéticos, o que motiva a busca por tratamentos alternativos e seguros. Entre as espécies medicinais com esta finalidade terapêutica destaca-se a *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.). Este estudo avaliou a qualidade microbiológica da droga vegetal e extrato seco de *V. officinalis* vendidas em comércios da cidade Goiânia (GO). Realizou-se a contagem de microrganismos mesofílicos e pesquisa de microrganismos patogênicos de 16 amostras. O resultado da contagem indicou que 56,25% das amostras de droga vegetal avaliadas não atendiam as especificações farmacopeicas por apresentarem elevada carga microbiana na contagem de fungos e bactérias. A pesquisa de patógenos evidenciou o crescimento de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* na droga vegetal. Já as amostras de extrato seco apresentaram 100% de aprovação. Os resultados obtidos demonstraram a importância do controle de qualidade dos IFAV e necessidade de maior fiscalização das drogas vegetais e demais derivados vegetais de fácil acesso da população.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Valeriana. Controle de qualidade. *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

The quality of Active Plant Pharmaceutical Ingredients (IFAV) obtained from medicinal plants depends on a thorough quality control that guarantees their safe physical and biological. The products of plant species that act on the Central Nervous System (CNS) are widely used because they cause fewer adverse effects than synthetic psychotropic drugs, which motivate the search for safe treatments. Among the medicinal species with this therapeutic purposes, *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.) stands out. This study evaluated the microbiological quality of the plant drug and dry extract of *V. officinalis*. The mesophilic microorganisms and pathogenic were counted in 16 samples were searched. The counting result indicated that 56.25% of the plant drug samples did not meet the specifications because they had a high microbial load in the count of fung and bacteria. Pathogen research evidenced the growth of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in the plant drug. The samples of dry extract it presented 100% approval. The results purchase for demonst the important of quality control the medicines and the need for greater inspection of plant drug and outhor easily accessible vegetable inputs.

Keywords: Medicinal plants. Valerian. Quality control. *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa*.

Introdução

O uso de plantas para a cura e tratamento de enfermidades é uma prática milenar evidenciada em diversas comunidades do mundo. O conhecimento sobre as plantas no Brasil é muito rico, visto que, conta com uma grande diversidade de espécies vegetais. A heterogeneidade da vegetação é causada principalmente pelas diferentes características de solo e clima de cada região, que proporcionam uma miscigenação das espécies e favorece a biodiversidade do país^[1,2].

Muitas plantas conhecidas por suas propriedades medicinais possuem seu efeito farmacológico justificado por ações sinérgicas, devido à rica composição química de classes de metabólitos secundários (fitocomplexo), contudo esta diversidade de compostos em quantidades desconhecidas pode oferecer riscos, mesmo tendo origem natural. Adicionalmente, a transformação das plantas medicinais em formas intermediárias para uso em chás medicinais e principalmente em fitoterápicos, exigem cuidados durante as operações de manipulação para reduzir os riscos à saúde^[3].

A fitoterapia é uma prática terapêutica que faz uso de plantas medicinais para o tratamento, cura e prevenção de doenças. A prática crescente da fitoterapia está relacionada ao baixo custo, menor toxicidade em relação aos medicamentos industrializados, e por um contexto histórico. No entanto, o uso seguro e eficaz destes recursos naturais, já validados cientificamente, são melhor alcançados através dos fitoterápicos, que são produtos devidamente padronizados e controlados quanto sua composição^[2,4].

O Ministério da Saúde Brasileiro, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), editou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 67, de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias que tem como objetivo estabelecer parâmetros mais rígidos na fabricação de medicamentos manipulados e drogas vegetais^[5].

Define-se como droga vegetal partes da planta ou a planta medicinal, que será utilizada como base de um medicamento, após sofrer alguma transformação que inclui principalmente a secagem^[6]. A origem natural

e a escassez de procedimentos de desinfecção de drogas vegetais fazem com que praticamente todos os Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetal (IFAV) apresentem microrganismos. Essa contaminação é proveniente do solo, microflora natural da espécie, ou até introduzida durante a manipulação da espécie^[7].

O extrato seco é dos IFAV mais utilizados na obtenção de fitoterápicos. Para haver a transformação de uma droga vegetal em extrato seco são utilizados vários parâmetros de qualidade, com o intuito de obter um insumo vegetal (matéria-prima) mais estável, com menor contaminação microbiológica, e menos desvios físico-químico, visto que, é no extrato seco que há maior concentração dos metabólitos secundários, responsável pela ação farmacológica no indivíduo. Além disso, os extratos secos possuem vantagens como maior facilidade de armazenamento e de padronização dos princípios ativos^[8,9].

As doenças relacionadas ao sistema nervoso estão diretamente ligadas a uma relação existente entre aspectos físicos e psicológicos. As drogas vegetais que têm ação no Sistema Nervoso Central (SNC) são muito utilizadas pela sociedade para auxiliar no tratamento de doenças como depressão, ansiedade, insônia, bipolaridades e outros problemas neurológicos, por serem menos agressivos e causarem menos efeitos adversos que os psicofármacos alopáticos sintéticos (antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos), o que motiva a busca por tratamentos alternativos e seguros^[10,11].

Para o tratamento da ansiedade, estresse, depressão são utilizados medicamentos sintéticos como os benzodiazepínicos (Clonazepam, Diazepam, alprazolam), antidepressivos (amitriptilina, fluoxetina, paroxetina) que agem em neurotransmissores do sistema nervoso, esses medicamentos podem causar dependência e riscos psicomotores^[12]. O emprego de fitoterápicos para estas doenças tem se tornado outra importante opção de tratamento, e ocorre a partir de plantas medicinais que possuem estudos clínicos que atestam sua eficácia e indicam que não causam dependência. Entre as espécies de plantas medicinais mais usadas para esta finalidade é possível destacar: *Passiflora incarnata* L. (Passifloraceae Juss. ex Roussel), *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.), *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae Juss.), *Paullinia cupana* L. (Sapindaceae Juss.), *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (Poaceae Barnhart) e *Foeniculum vulgare* Mill. (Apiaceae Lindl.)^[13].

Entre as espécies citadas, foi selecionada para o desenvolvimento deste trabalho a *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.), em virtude de ser uma das plantas com maiores efeitos de sinergismo farmacológico comprovado. *V. officinalis* é popularmente conhecida como valeriana, baldriana, erva-de-são-jorge, erva-de-amassar e erva-de-gato. A planta é nativa da Europa e da Ásia e foi naturalizada na América do norte, encontrada principalmente em áreas úmidas, lagos e terrenos arenosos. É uma espécie de porte herbácea, perene e com raízes grossas^[6,14,15].

A planta possui indicação terapêutica para ansiedade, insônia, antiespasmódica, antitabagismo, carminativo, e doenças relacionadas a estresse. Seu uso deve ser consciente e mediante prescrição médica e acompanhamento, pois seus ativos atuam no sistema nervoso central^[16].

A *V. officinalis* possui vários metabólitos que podem estar relacionados a sua ação terapêutica, entre eles o ácido valerênico, valerona, valeranol, vatrato, didrovaltrato, acevaltrato, volvalerenal, ácido volvalerênico, volvalerelactona e valeneomerin^[17]. Os principais compostos fitoquímicos com atividade farmacológica conhecida na espécie são os monoterpênóides, sesquiterpênóides, e derivados de iridóides que são os valepotriatos^[18].

Wang e colaboradores^[19] isolaram alguns compostos da espécie *V. officinalis* e identificaram novos marcadores quimiotaxonômicos, como, por exemplo, o Indol-3-carbaldeído e o 2-metoxi-4-(3 metoxi-1-propieno) que auxilia na diferenciação da planta com outras espécies, já que esses marcadores foram encontrados apenas em *V. officinalis*.

As partes subterrâneas (raízes e rizomas) representam as principais partes da planta que são usadas para a obtenção de intermediários que permitem seu uso na preparação de chá medicinal, cápsula, comprimido, extrato hidroetanólico, extrato aquoso, tinturas, extrato seco e óleo essencial. Alguns estudos prévios indicam que a *V. officinalis* tem efeito antioxidante, neuroprotetor e modula neurotransmissores cerebrais, além de atividade ansiolítica, antidepressiva e antiepiléptica já constados em modelos animais^[6,14,15,20].

Embora estas informações sobre a planta colaborem para validação científica do seu uso, a segurança e eficácia dos produtos derivados sempre dependerão dos cuidados durante as operações de produção e do controle de qualidade. Análises que comprovem a qualidade de manejo, produção e armazenamento das drogas vegetais, assim como de todos os IFAV comercializados são importantes para a saúde da população, pois garantem um produto com boas condições físicas e biológicas. Embora raízes e rizomas de *V. officinalis* sejam as partes da planta mais empregadas por concentrarem os ativos, podem também apresentar a maior concentração de microrganismos patogênicos oriundos do solo, fato que torna compulsório a necessidade do controle de qualidade microbiológicos rigoroso da droga vegetal^[20].

Diante do exposto, o presente estudo investigou a qualidade microbiológica de amostras da droga vegetal e extrato seco de *V. officinalis* comercializadas em estabelecimentos de produtos naturais e farmácias de manipulação da cidade de Goiânia-Goiás.

Material e Métodos

Coleta e preparo do material vegetal (droga vegetal e extrato seco)

Foram analisadas 16 amostras da espécie *Valeriana officinalis* L., sendo 10 na forma de droga vegetal e 6 na forma de extrato seco. As amostras são de fabricantes e lotes diferentes e foram obtidas em estabelecimentos comerciais de produtos naturais e farmácias de manipulação do município de Goiânia – GO. No ato da coleta foi observada a data de fabricação, validade, nomenclatura botânica da espécie nos rótulos, além de nome popular e procedência.

Após a coleta, as amostras foram acondicionadas em bolsas Nasco estéreis, envolvidas em papel alumínio e identificadas de acordo com a região da coleta, data e receberam a numeração (codificação), sendo de 1 a 10 para droga vegetal e 1 a 6 para extrato seco. Todas as amostras foram armazenadas em dessecadores mantidos em temperatura ambiente e protegidos da ação da luz até o momento da análise.

Preparo das amostras

Os procedimentos experimentais foram desenvolvidos em parceria com o Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico da Indústria Farmacêutica Cifarma®, seguindo a metodologia oficial descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição^[21]. As embalagens contendo as amostras foram desinfetadas com

solução de álcool etílico 70% (v/v) e os testes realizados em uma capela de fluxo laminar unidirecional horizontal (Veco®).

Preparo dos meios de cultura

Seguindo as recomendações dos fabricantes (Difco® e Acumedia®) todos os meios de cultura do estudo foram preparados, esterilizados em autoclave (SET®) e vertidos aproximadamente na quantidade de 20 mL em placas de Petri lisas, estéreis, descartáveis, de poliestireno (CRAL®), 90x15 mm, em câmara de fluxo laminar. Os meios de cultura preparados foram submetidos aos testes que comprovaram sua fertilidade e esterilidade. Em todas as análises foram usados materiais estéreis e controle negativo dos meios de cultura, garantindo a segurança e legibilidade dos resultados.

Contagem do número total de microrganismos mesófilos

Para a realização do teste de contagem do número total de microrganismos mesófilos foi utilizada a técnica de inoculação de semeadura em profundidade (Pour Plate)^[21].

Em um frasco estéril com o auxílio de uma balança analítica foi pesado 10 g de droga vegetal ou extrato seco de *V. officinalis* e acrescentado 90 mL de Caldo Triptose, Azolectina e Tween (TAT) que foi considerado a solução estoque, obtida na proporção 1:10 (p/v). A partir desta solução realizou-se diluições seriadas até a proporção 1:100 000 (10^5). Com o auxílio de um pipetador automático e uma ponteira estéril foi retirado 1 mL da solução estoque e das diluições seriadas para quatro placas de petri devidamente identificadas. Em seguida verteu-se 20 mL de meio Ágar Caseína-soja (TSA) em duas placas que foram incubadas durante 3 dias na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ para contagem de bactérias, e 20 mL do meio Ágar Sabouraud-dextrose (SA) nas outras duas placas que foram incubados na estufa de $22,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 5 dias para a contagem de fungos.

Após o período de incubação foi realizado a leitura das placas utilizando um contador de colônias. O resultado foi expresso em Unidades Formadoras de Colônias por grama (UFC/g) a partir da média aritmética.

Os frascos, contendo a solução estoque e as diluições, foram incubados na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 24 horas, para ser realizado a pesquisa de microrganismos patogênicos.

Pesquisa e identificação de patógenos

A pesquisa de microrganismos patogênicos avaliou a presença ou ausência de microrganismos específicos em meio seletivos para a análise de drogas vegetais e extratos secos de *V. officinalis* de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição^[21].

A droga vegetal da *V. officinalis* é um insumo farmacêutico vegetal que segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Volume II), deve ser submetida a pesquisa de ausência de *Escherichia coli* em 1 g, ausência de *Salmonella* em 10 g e bactérias gram-negativas bile tolerantes em 1 g, enquanto o extrato seco da *V. officinalis* deverá ser avaliada quanto a ausência de *Escherichia coli* em 1 g e ausência de *Salmonella* em 10 g. Adicionalmente, foi acrescentado a pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*, por ser um microrganismo muito encontrado nestas amostras, devido ao ambiente de cultivo das plantas e por avaliar o processo de irrigação desta plantas.

Pesquisa e identificação de *Salmonella* spp.

Após a incubação da solução estoque e das diluições da contagem foi transferido com o auxílio de um pipetador automático e uma ponteira estéril 0,1 mL destas soluções para um tubo contendo 10 mL de caldo Enriquecimento *Salmonella* Rappaport Vassiliadis (RVS), homogeneizou e incubou a 35°C por 24 horas todos os tubos. No dia seguinte com o auxílio de uma alça descartável foi retirada uma alíquota do caldo RVS com a amostra e estriado na placa de Petri contendo Ágar Xilose Lisina Desoxicolato (XLD). As placas foram incubadas a 35°C, durante 24 horas. Após este período foi realizada a leitura, observando se houve crescimento característico de *Salmonella entérica*, que são crescimento de colônias bem desenvolvidas, vermelhas com ou sem centro negro.

Pesquisa e identificação de *Escherichia coli*

Para Pesquisa de *Escherichia coli* foi pipetado 10 mL da solução estoque e das diluições da contagem de todas as amostras para 90 mL de Caldo Caseína (TSB) em um frasco estéril que logo em seguida foi incubado na estufa de 32,5 ± 2,5°C durante 24 horas. Após o período de incubação, pipetou-se 1 mL da solução contendo TSB mais a amostra para 100 mL de Caldo MacConkey em um frasco estéril, consecutivamente incubou na estufa de temperatura de 43 ± 1°C durante 24 horas. Após a incubação foi retirado uma alíquota com o auxílio de uma alça estéril, e estriado na superfície da placa contendo Ágar MacConkey, incubado na estufa de 32,5 ± 2,5°C durante 24 horas. Após esse período realizou-se a leitura da placa. Observando se houve crescimento característico, que é o crescimento de colônias vermelhas, geralmente não mucosas, com micromorfologia característica de bacilo gram-negativo.

Pesquisa e identificação de *Pseudomonas aeruginosa*

Para Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* foi pipetado 10 mL da solução estoque e das diluições da contagem de todas as amostras para 90 mL de Caldo Caseína (TSB) em um frasco estéril que logo em seguida foi incubado na estufa de 32,5 ± 2,5°C durante 24 horas. Após o período de incubação foi retirado uma alíquota da solução do frasco e estriado no Ágar Cetrimida, a placa foi incubada a 32,5 ± 2,5°C durante 24 horas. Para a leitura foi observado se houve crescimento característico, que é o crescimento de colônias esverdeadas, com fluorescência na luz UV.

Pesquisa e identificação de *Staphylococcus aureus*

Para Pesquisa de *Staphylococcus aureus* foi pipetado 10 mL da solução estoque para 90 mL de Caldo Caseína (TSB) em frasco estéril que logo em seguida foi incubado na estufa de 32,5 ± 2,5°C durante 24 horas. Após o período de incubação foi retirado uma alíquota da solução do frasco e estriado em uma placa contendo Ágar Sal Manitol, a placa foi incubada a 32,5 ± 2,5°C durante 24 horas. Para a leitura foi observado se houve crescimento característico que é o crescimento de colônias amarelas ou brancas, rodeadas por zonas amarelas.

Pesquisa e quantificação de bactérias gram-negativas bile tolerantes

Para a pesquisa do ensaio qualitativo de bactérias gram-negativas bile tolerantes (GNBT) foi pesado em uma balança analítica 10 g da amostra em um frasco estéril e colocado 90 mL de caldo TSB, incubou-se na estufa de 22,5°C durante duas horas este frasco foi chamado de diluição A, após este período transferiu-

se 10 mL do frasco A para 90 mL de Caldo Mossel, incubou na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 24 horas, após este período foi retirado uma alíquota com o auxílio de uma alça estéril, e estriado na superfície da placa contendo Ágar Violeta Vermelho Neutro Bile Glicose (VRB), a placa foi incubada e no dia seguinte foi realizado a leitura. O ensaio quantitativo foi realizado por meio de diluições.

Na primeira diluição foi transferido 1 mL da diluição A para 9 mL de Caldo Mossel, homogeneizado e incubado na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 24 horas, depois deste período foi retirado uma alíquota da solução e estriado no Ágar Violeta Vermelho Neutro Bile Glicose e incubado na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ por 24 horas.

Na segunda diluição foi transferido 0,1 mL da diluição A para 9 mL de Caldo Mossel, homogeneizado e incubado na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 24 horas, depois deste período foi retirado uma alíquota da solução e estriado no Ágar Violeta Vermelho Neutro Bile Glicose e incubado na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ por 24 horas.

Na terceira diluição foi transferido 0,001 mL da diluição A para 9 mL Caldo Mossel, homogeneizado e incubado na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 24 horas, depois deste período foi retirado uma alíquota da solução e estriado no Ágar Violeta Vermelho Neutro Bile Glicose e incubado na estufa de $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ por 24 horas.

O resultado dos ensaios quantitativos é evidenciado pelo crescimento de colônias bem desenvolvidas de bactérias gram-negativas, geralmente avermelhadas ou vermelhas, considerando o crescimento nas três diluições. Em caso de crescimento o resultado é positivo (+) e se não houver o crescimento é considerado negativo (-) e interpretado de acordo com o **QUADRO 1**^[21].

QUADRO 1: Interpretação dos resultados para bactérias gram-negativas bile tolerantes.

| Resultados para quantidade de amostra | | | Número provável de bactérias por g ou mL |
|---------------------------------------|------------|------------|--|
| 0,1g/ mL | 0,01 g/ mL | 0,001 g/mL | |
| + | + | + | Mais de 10^3 |
| + | + | - | Menos de 10^3 e mais de 10^2 |
| + | - | - | Menos de 10^2 e mais de 10 |
| - | - | - | Menos de 10 |

Legenda: (+) positivo / (-) negativo

Identificação dos microrganismos

Em todas as placas de petri que apresentaram contaminação na contagem de microrganismos mesofílicos, procedeu-se a identificação dos microrganismos, e quando houve crescimento na pesquisa de microrganismos patogênicos foi realizada a identificação para a confirmação da contaminação, por meio do teste de coloração de Gram e pelo Kit BBL Crystal ou Remel Rapid® a fim de reconhecer as espécies e confirmar a presença dos patógenos.

Os controles positivos e negativos utilizado para a visualização no microscópio foram:

- Controle Positivo: *Staphylococcus aureus* ATCC:6538
- Controle Negativo: *Escherichia coli* ATCC:8739

Resultados e Discussão

A determinação do número total de microrganismos mesófilos da droga vegetal de *V. officinalis* obtida em estabelecimentos de produtos naturais de Goiânia apresentaram 100% de contaminação microbiana, ou seja, todas as amostras coletadas na cidade de Goiânia estavam contaminadas por bactérias e fungos, conforme apresentado na **TABELA 1**.

O crescimento de bactérias aeróbicas variou entre $2,5 \times 10^1$ UFC/g e $8,81 \times 10^5$ UFC/g. E a contagem de bolores e leveduras apresentou variação entre $2,5 \times 10^1$ UFC/g e $10,1 \times 10^5$ UFC/g. Durante a contagem das placas observou-se que as primeiras diluições obtiveram um elevado crescimento microbiano que dificultava a contagem e quantificação da carga microbiana.

A Farmacopeia Brasileira 6ª Edição apresenta dois limites microbianos para droga vegetal, um para as amostras que passaram por processo de redução da carga microbiana e outro para amostras que não passaram. As amostras analisadas neste estudo não passaram por processos de redução da carga microbiana. Neste caso foi considerado o limite de 10^5 UFC/g para a contagem de bactérias aeróbias e 10^3 UFC/g para a contagem total de fungos. De 10 amostras de droga vegetal, o total de 4 excederam o limite microbiano de bactérias aeróbias (40% das amostras). Em relação a contagem de bolores e leveduras, 9 amostras excederam o limite microbiano, representando 90% das amostras.

A alta contagem de fungos está relacionada a falhas durante o processo de secagem e armazenamento da droga vegetal, o que pode gerar ainda um acúmulo de micotoxinas produzidas por fungos^[22]. Os limites microbianos acima do especificado pela legislação podem indicar riscos para o consumidor, pois parte destes microrganismos podem ser patogênicos^[23].

Já as amostras de extrato seco indicaram presença de carga microbiana menor que as amostras de droga vegetal, estando todas em conformidade com o limite microbiano especificado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição. Os valores de bactérias aeróbias variaram entre <10 UFC/g e $7,87 \times 10^3$ UFC/g e a contagem de bolores e leveduras entre <10 UFC/g e 21×10^2 UFC/g, conforme apresentado na **TABELA 1**. Quando não é observado crescimento de colônia nas placas, o resultado deve ser expresso como sendo < 10 UFC/g.

Estes resultados para contagem microbiana já eram esperados, pois os extratos secos são obtidos a partir de processos de extração com solventes orgânicos, além de serem preparados mediante processos de secagem que favorecem a redução da carga microbiana e conseqüentemente viabilizam o baixo crescimento de microrganismos nos testes de contagem^[21].

Considerando as 16 amostras analisadas, 25% estavam com a quantidade de bactérias aeróbicas acima do limite especificado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, e 56,25% de bolores e leveduras acima da especificação. É importante salientar que independente da amostra (droga vegetal ou extrato seco), quando ocorre o crescimento acima da especificação em uma das contagens (bactérias aeróbicas, bolores e leveduras) a amostra é reprovada no controle de qualidade microbiológico. Partindo deste pressuposto, das 16 amostras, 56,25% foram reprovadas quanto aos parâmetros microbiológicos.

TABELA 1: Contagem microbiana da droga vegetal e extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.).

| Droga vegetal | | |
|------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Amostras | Bactérias aeróbias (UFC/g) | Bolores e Leveduras (UFC/g) |
| Droga vegetal 1 | 6,55x10 ⁴ | 6,05x10 ³ |
| Droga vegetal 2 | 2,31x10 ⁴ | 4,55x10 ⁵ |
| Droga vegetal 3 | 5,92x10 ⁴ | 2,64x10 ⁵ |
| Droga vegetal 4 | 4,15x10 ⁵ | 7,25x10 ⁴ |
| Droga vegetal 5 | 5,10x10 ⁵ | 10,1x10 ⁵ |
| Droga vegetal 6 | 8,5x10 ⁴ | 3,10x10 ⁴ |
| Droga vegetal 7 | 2,5x10 ¹ | 2,5x10 ¹ |
| Droga vegetal 8 | 1,52x10 ⁴ | 3,19x10 ⁴ |
| Droga vegetal 9 | 8,81x10 ⁵ | 2,36x10 ⁴ |
| Droga vegetal 10 | 1,67x10 ⁵ | 3,55x10 ⁴ |
| Extrato Seco 1 | < 10 | 2x10 |
| Extrato Seco 2 | <10 | <10 |
| Extrato Seco 3 | 11,52x10 ² | 21x10 ² |
| Extrato Seco 4 | <10 | <10 |
| Extrato Seco 5 | 7,87x10 ³ | <10 |
| Extrato Seco 6 | 4x10 ² | 1,9x10 ² |

Embora não conste na literatura outros estudos microbiológicos específicos com a *Valeriana officinalis* L., Cossatis^[22] desenvolveu uma pesquisa com plantas medicinais secas (droga vegetal) das espécies *Baccharis trimera* (Asteraceae Bercht. & J.Presl), *Bauhinia forficata* (Fabaceae Lindl.) e *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae Juss.) coletadas no Rio de Janeiro também evidenciou uma elevada carga microbiana nas contagens de microrganismos mesófilos. Aproximadamente 66,6% das amostras estavam acima dos limites de contaminação por bactérias aeróbicas e 93,3% estavam acima dos limites de contaminação por bolores e leveduras. Adicionalmente, a pesquisa de patógenos evidenciou ainda a presença de *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, e todas as amostras apresentaram crescimento de Bactérias Gram-negativas bile tolerantes maiores que 10³. Estes resultados indicam possíveis problemas nas operações envolvidas na transformação da planta em sua forma desidratada, e ainda falhas ou inexistência de controle de qualidade microbiológico com amostras dos lotes liberados para consumo pela população^[22].

Em outro estudo, realizado para avaliar drogas vegetais tradicionalmente usadas no preparo de chás, constatou-se elevado crescimento microbiano nas amostras analisadas e divergências nos parâmetros sanitários microbiológicos relacionadas a drogas vegetais usadas na preparação de chás. Quando os limites microbiológicos considerados para fins de avaliação são os da Farmacopeia Brasileira para drogas vegetais usadas no preparo de chás medicinais, o crescimento de bolores reprovava o dobro de amostras em relação aos limites microbiológicos para chás dietéticos (alimentos). Estes resultados demonstram a falta de harmonização dos parâmetros sanitários oriundos de drogas vegetais usados na preparação de bebidas consideradas dietéticas e medicinais, mas demonstram que as especificações farmacopeicas são mais criteriosas e viabilizam maior segurança quando os resultados experimentais sugerem conformidade^[23,24].

Adicionalmente, estes estudos sugerem que a contaminação microbiana acima dos padrões farmacopeicos é evidenciada em diferentes lugares do Brasil e ocorrem em várias espécies vegetais. A contaminação microbiana é indesejável, mesmo que ainda dentro de parâmetros estipulados pela farmacopeia, pois os microrganismos podem promover a deterioração do produto, tendo uma gama de caminhos bioquímicos que estes podem seguir. Os valores altos nos resultados de contagem de bactérias aeróbicas nas drogas vegetais indicam um possível comprometimento nas condições sanitárias durante a transformação da planta medicinal em droga vegetal, manipulação, armazenamento, que podem comprometer seriamente a qualidade e segurança do insumo farmacêutico ativo vegetal^[22,24,25].

A pesquisa de microrganismo patogênico da droga vegetal de *V. officinalis* L. confirmou a presença de duas bactérias, sendo 5 amostras com *Pseudomonas aeruginosa* e 3 amostras com *Escherichia coli*. Nas amostras de extrato seco não houve crescimento de microrganismos patogênicos. Isso significa que das 16 amostras, 31,25% apresentaram crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* e 18,75% apresentaram crescimento de *Escherichia coli*, conforme indicado na **TABELA 2**.

Não houve crescimento característico de *Salmonella* spp., e não foi evidenciado crescimento de *Staphylococcus aureus* nas análises de droga vegetal e extrato seco da espécie *V. officinalis*.

TABELA 2: Pesquisa de patógenos na droga vegetal e extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.).

| Droga vegetal | |
|------------------|---|
| Amostras | Resultado da pesquisa de patógenos |
| Droga vegetal 1 | Negativo |
| Droga vegetal 2 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Droga vegetal 3 | Negativo |
| Droga vegetal 4 | Negativo |
| Droga vegetal 5 | Negativo |
| Droga vegetal 6 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Droga vegetal 7 | Negativo |
| Droga vegetal 8 | <i>Escherichia.coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Droga vegetal 9 | <i>Escherichia.coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Droga vegetal 10 | <i>Escherichia.coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Extrato seco 1 | Negativo |
| Extrato seco 2 | Negativo |
| Extrato seco 3 | Negativo |
| Extrato seco 4 | Negativo |
| Extrato seco 5 | Negativo |
| Extrato Seco 6 | Negativo |

Estes resultados demonstram que houve contaminação microbiana das amostras e crescimento de patógenos, o que pode estar relacionado a ausência de cuidados durante e boas práticas de manipulação. A contaminação constatada pode ser também consequência de contaminação cruzada, contaminação por

partículas, e até por mistura de drogas vegetais. O armazenamento adequado deste material, a manipulação e colheita são fatores que diminuem o risco de contaminação de um produto^[26].

A presença de patógenos e a elevada carga microbiana nos produtos comprometem a estabilidade, aumentam os casos de infecções e toxi-infecções e implicam na diminuição da eficácia terapêutica, por meio da degradação do princípio ativo e por alterações físicas estruturais. Isso pode provocar alteração de pH, produção de gases que provoca odores desagradáveis, e pode ocorrer a degradação de enzimas e substâncias importantes para aquela espécie^[12].

Os resultados da pesquisa e quantificação de bactérias gram-negativas bile tolerantes (GNBT) indicaram contaminação nas diluições contendo 0,1 g, 0,01 g, até 0,001 g de droga vegetal, o que indica uma contaminação maior que 10^3 por bactérias gram-negativas bile tolerantes por grama de amostra. Apenas uma droga vegetal obteve contaminação de GNBT menor que 10^3 e mais de 10^2 . Em relação ao extrato seco, uma amostra apresentou crescimento de GNBT, conforme indicado na **TABELA 3**.

TABELA 3: Resultados da pesquisa e quantificação de bactérias gram-negativas bile tolerantes na droga vegetal e extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.).

| | Amostras | Resultados para quantidade de amostra | | | Resultado |
|---------------|------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|
| | | 0,1g/mL | 0,01 g/mL | 0,001g/mL | |
| Droga vegetal | Droga vegetal 1 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 2 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 3 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 4 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 5 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 6 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 7 | + | + | - | Menos de 10^3 e mais de 10^2 |
| | Droga vegetal 8 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 9 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| | Droga vegetal 10 | + | + | + | Mais de 10^3 |
| Extrato seco | Extrato seco 1 | - | - | - | Menos de 10 |
| | Extrato seco 2 | + | + | - | Menos de 10^3 e mais de 10^2 |
| | Extrato seco 3 | - | - | - | Menos de 10 |
| | Extrato seco 4 | - | - | - | Menos de 10 |
| | Extrato seco 5 | - | - | - | Menos de 10 |
| | Extrato seco 6 | - | - | - | Menos de 10 |

Legenda: (+) positivo / (-) negativo

A pesquisa de GNBT é um importante indicador de precariedade higiênica, processamento inadequado, e pós-processo. A presença de *E.coli* indica contaminação fecal, e indica presença de patógenos relacionados a fezes humanas ou de animais. A presença de *P. aeruginosa* indica erros cometidos durante a manipulação da amostra, ou seja, erros no cumprimento das boas práticas de manipulação^[22].

Embora a *V. officinalis* tenha grande relevância para a fitoterapia, há poucos trabalhos que avaliam parâmetros microbiológicos de drogas vegetais e outros intermediários derivados da planta que estejam disponíveis em comércios populares e em farmácias de manipulação. A fiscalização pelos órgãos reguladores é fundamental para a garantia da qualidade dos IFAV ao longo do seu processamento, que tem início no cultivo, segue com a coleta e persiste nos setores que colaboram com sua transformação. O controle de qualidade é também indispensável para a segurança e eficácia destes produtos, uma vez que avalia o cumprimento das especificações estabelecidas, evitando possíveis erros de formulações e contaminações que possam comprometer a qualidade do produto a ser comercializado, uma vez que a contaminação microbiana pode degradar os compostos químicos que conferem à planta a ação medicinal^[27,28].

A transformação da planta medicinal em IFAV é complexa e exige cuidados para evitar a perda da qualidade durante as operações de processamento, tais como: a etapa de secagem da planta deve ser realizada o mais breve possível sem, entretanto, deixar de ser eficiente, porém mantendo seus constituintes ativos, higiene adequada durante a manipulação, os equipamentos e utensílios utilizados nos processos de pós-colheita devem ser higienizados, e o material deve ser acondicionado em embalagens adequadamente limpas e armazenado em local seco, protegido da luz, além de medidas de proteção contra roedores e insetos^[29,30].

Adicionalmente, vale destacar que uma das razões para os altos níveis de contaminação de produtos derivados de plantas medicinais, é o fato de que muitos profissionais envolvidos no processo de preparo acomodam-se quanto aos cuidados necessários nas diversas etapas de produção. Todas as etapas envolvidas na transformação da planta em insumo vegetal devem ser acompanhadas. A ausência de equipamentos de proteção individual, falta de higiene pessoal, infraestrutura deficiente e falhas na limpeza de equipamentos e materiais de trabalho podem aumentar o risco de contaminação. É possível evidenciar a necessidade de fiscalizações mais frequentes que visem acompanhar e promover as Boas Práticas de Manipulação e Fabricação^[31,32].

Conclusão

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que as amostras das drogas vegetais de *V. officinalis* encontradas em estabelecimentos comerciais de Goiânia, não atendem aos critérios de qualidade da Farmacopeia Brasileira, demonstrando a ausência de controle do processamento.

As análises microbiológicas da droga vegetal trouxeram preocupação pela elevada carga microbiana nos testes de contagem de microrganismos, pois 40% das amostras de drogas vegetais ultrapassaram o limite microbiano de bactérias aeróbicas e 90% na contagem de fungos também obtiveram crescimento acima da especificação farmacopeica. Em contrapartida as amostras de extrato seco demonstraram conformidade com as especificações, indicando o cumprimento dos requisitos microbiológicos mínimos para serem utilizadas no processo de fabricação dos medicamentos fitoterápicos.

A presença de patógenos indicou a necessidade de maior controle e fiscalização das drogas vegetais existentes nos comércios de produtos naturais em razão destes insumos estarem acessíveis e serem utilizados com finalidade medicinal pela população.

Além disso, é importante destacar a necessidade de regulamentação específica para os produtores de insumos vegetais que estabeleça critérios para as técnicas de cultivo, tecnologia de coleta, cuidados no

armazenamento, infraestrutura e em boas práticas de manipulação que viabilize a obtenção de insumos vegetais de maior qualidade e, conseqüentemente, com menor risco para a população.

Por fim, se faz necessário tornar compulsório as informações oriundas dos fornecedores que indiquem na embalagem se a droga vegetal deverá passar por algum processo de aquecimento para reduzir a carga microbiana, ou se o consumo poderá ser feito de forma natural, proporcionando ao consumidor maior segurança no uso de derivados vegetais.

Fontes de Financiamento

Nenhuma.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico da Cifarma Científica Farmacêutica LTDA., por viabilizar a execução dos procedimentos experimentais da pesquisa.

Colaboradores

Concepção do estudo: WGSS e TLSO

Curadoria dos dados: TLSO

Coleta de dados: WGSS

Análise dos dados: WGSS e TLSO

Redação do manuscrito original: WGSS e TLSO

Redação da revisão e edição: TLSO.

Referências

1. Rodrigues TA, Leandro Neto J, Carvalho TAR, Barbosa ME, Guedes JC, Carvalho AV. A valorização das plantas medicinais como alternativa à saúde: um estudo etnobotânico. **Rev Ibero-Am Ciênc Ambient.** 2020; 11(1): 411-28. ISSN 2179-685. [<https://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2020.001.0037>].
2. Almeida MZ. **Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea.** In: Plantas Medicinais [online]. 3ª ed. Salvador: EDUFBA; 2011. p. 34-66. ISBN 978-85-232-1216-2. Disponível em: SciElo Books [<https://books.scielo.org/id/xf7vy/pdf/almeida-9788523212162-03.pdf>].
3. Brasil. Ministério da Saúde. 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, Brasília, DF, 13 de maio de 2014. Disponível em: [https://bvsm.sau.de.gov.br/bvsm/sau.delegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf].

4. Franca MA, Lima WR, Oliveira TS, Santos JN, Figueredo, CA, Sousa MS *et al.* The use of herbal medicine and its implications. **Braz J Health Rev.** 2021; 4(5): 19626-46. ISSN 2595-6825. [<https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-094>].
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **RDC Nº 67**, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 de outubro de 2007. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html].
6. Oliveira F, Akisue G, Akisue MK. **Farmacognosia: identificação de drogas vegetais**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2014. 412p. ISBN: 978-85388-0507-6.
7. Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. 129-143p. ISBN: 978-85-8271-359-4.
8. Lopes DCDXP, Pereira CS, Cstilha CVV, Pietroluongo M, Matos, APS, Guimarães TF *et al.* Parâmetros críticos para o desenvolvimento de extratos secos vegetais padronizados obtidos por spray-drying: da pesquisa a realidade da produção. **Rev Infarma Cienc Farmac.** 2020; 32(4): 391-403. ISSN 2318-9312. [<http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e4.a2020.pp391-403>].
9. Santos PL, Prando MB, Morando R, Pereira GVN, Kronka AZ. Utilização de extratos vegetais em proteção de plantas. **Rev Enciclop Biosfera.** 2013; 9(17): 2562-76. ISSN 2317-2606. Disponível em: [<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/137597>].
10. Vidal RJL, Toledo CEM. *Valeriana officinalis* L., in the treatment of anxiety and insomnia. **Braz J Surg Clin Res.** 2015; 9(1): 78-83. ISSN 2317-4404. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215639.pdf].
11. Hoffmann D. **O guia completo das plantas medicinais: ervas de A a Z pra tratar doenças, restabelecer a saúde e o bem-estar**. São Paulo: Cultrix; 2017. 415p. ISBN 978-85-316-1382-1.
12. Pinto, TJA, Kaneko TM, Ohara MT. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2015. 415p. ISBN: 978-85-204-3776-6.
13. Borges NB, Salvi JO, Silva FC. Pharmacological characteristics of phytoterapics *Hypericum perforatum* Lineaus and *Piper methysticum* Georg Forst in the treatment of depressive disorders and anxiety. **Braz J Surg Clin Res.** 2019; 27(3): 81-87. ISSN 2317-4404. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190805_073948.pdf].
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Memento Fitoterápico - Farmacopeia Brasileira**. 1ª edição. Brasília. 2016. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF. Disponível em: [<https://fitoterapiabrasil.com.br/biblioteca-virtual/memento-fitoterapico-farmacopeia-brasileira-1a-edicao2016>].
15. Barnes J, Anderson LA, Philipson JD. **Fitoterápicos**. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. 597p. ISBN 978-85-363-2571-2
16. Fernandes KN. **Avaliação da qualidade de medicamentos fitoterápicos manipulados em Belo Horizonte (MG): análise orgânica e inorgânica**. Belo Horizonte. 2020. 87p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares] Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2020. Disponível em: [<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/35187>].
17. Nandhini S, Narayanan KB, Ilango K. *Valeriana officinalis*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Asian J Pharm Clin Res.** 2018; 11 (1): 36-41. ISSN 2455-3891. [<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22588>].

18. Chen HW, Wei BJ, He XH, Liu Y, Wang J. Chemical Components and Cardiovascular Activities of *Valeriana* spp. **Evid Based Compl Altern Med**. 2015; 1(1): 1-11. ISSN 1741-4288. [<https://doi.org/10.1155/2015/947619>].
19. Wang S, Zeng Y, Li Y, He L, Hu Z, Huang L *et al*. Chemical constituents from *Valeriana officinalis* L. var. *Latifolia* Miq. and their chemotaxonomic significance. **Biochem Syst Ecol**. 2020; 90 (1). ISSN 0305-1978. [<https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104041>].
20. Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E *et al*. *Valeriana officinalis* root extract modulates cortical excitatory circuits in humans. **Neuropsychobiology**. 2017; 75(1): 46-51. ISSN 1423-0224. [<https://doi.org/10.1159/000480053>].
21. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. v.1 e 2. 6ª ed. 2019. [<http://antigo.anvisa.gov.br/en/farmacopeia-brasileira>].
22. Cossatis N. A. **Qualidade microbiológica e vigilância sanitária de plantas medicinais brasileiras**. 2015. 84p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária], Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: [<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9950>].
23. Holanda P, Melo TL, Brandão RS, Pinto MV, Gonçalves VS. Análise microbiológica de preparações medicinais adquiridas em raizeiro na cidade de Sanclerlândia, Goiás. **Rev Fac Montes Belos**. 2015; 8(1): 1-10. ISSN 1808-8597. Disponível em: [<http://www.revista.fmb.edu.br/index.php/fmb/article/view/17115>].
24. Santos RX, Júnior Oliveira E, Mota ES, Silva GM. Quality evaluation of commercial samples teas of the Bahia in the city of Vitoria da Conquista – Bahia. **Rev Fitos**. 2018; 12(1): 8-17. ISSN 2446-4775. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20180002>].
25. Faria SM, Nóbrega HN, Ferreira JAB, Marin VA. Evaluation of the microbiological contamination in herbal medicines. **Rev Inst Adolfo Lutz**, São Paulo. 2012; 71(3): 549-56. ISSN 0073-9855. Disponível em: [<https://www.semanticscholar.org/paper/Evaluation-of-the-microbiological-contamination-in-Faria-N%C3%B3brega/cef665c7c6bb53012a915f67a0b7ec01be7dffdb>].
26. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **RDC Nº 13** de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 de março de 2007. Disponível em: [https://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/anvisa/2013/rdc0013_14_03_2013.html].
27. Yunes RA, Pedrosa RC, Cechinel Filho V. Pharmaceutics and phytotherapies: the need for development of the industry of phytopharmaceutics and phytotherapies in Brazil. **Quím Nova**. 2001; 24(1):147-52. ISSN 1678-7064. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422001000100025>].
28. He TT, Ung COL, Hu H, Wang YT. Good manufacturing practice (GMP) regulation of herbal medicine in comparative research: China GMP, cGMP, WHO-GMP, PIC/S and EU-GMP. **Eur J Integr Med**. 2015; 7(91):55-66. ISSN 1876-3820. [<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2014.11.007>].
29. Garbin L, Tiunan TS, Kruger RL. Quality Evaluation of Medicinal Plants Distributed by Health Unit to Inner Cities of Paraná. **Rev Ciên Ex Nat**. 2013; 15(1): 77-93. ISSN 2175-5620. [<https://doi.org/10.5935/RECEN.2013.01.05>].
30. Lucca PSR, Eckert RG, Smanhotto V, Kuhn LM, Minanti LR. Pharmacognostic and microbiological evaluation of the medicinal plant chamomile (*Chamomilla recutita* L.) commercialized as food in Cascavel Municipality, Paraná State, Brazil. **Rev Bras Plan Med**. 2010; 12(2):153-156. ISSN: 1516-0572. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722010000200005>].
31. Verdi S, Younes S, Charise D. Microbiological quality evaluation of herbal capsules and teas to assist the treatment of obesity. **Rev Bras PI Med**. 2013; 15(4): 494–502, 2013. ISSN 1516-0572. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000400004>].

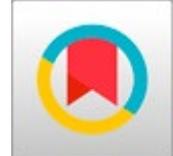
32. Zaroni M, Pontarolo R, Abrahão WSM, Fávero MLD, Correa Júnior C, Stremel DP. Microbiological quality of medicinal plants produced by the State of Paraná (Brazil). **Rev Bras Farmacog**. 2004; 14(1): 29-39. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2004000100005>].

Histórico do artigo | **Submissão:** 18/01/2022 | **Aceite:** 24/01/2023 | **Publicação:** 30/06/2023

Como citar este artigo: Santos WGS, Oliveira TLS. Avaliação microbiológica da droga vegetal e extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae Juss.) obtidas em Goiânia, Goiás. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 154-169. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1416>>. 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.





***Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca) e o uso de fitoterápicos de ação hipoglicemiante pela população brasileira**

Bauhinia forficata Link (pata-de-vaca) and the use of hypoglycemic herbal medicines by the Brazilian population

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1412>

Julião, Raícia Caroline de Souza^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0001-6892-6123>

¹Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200, Coroado I, CEP 69067-005, Manaus, AM, Brasil.

*Correspondência: raiciaaaa@gmail.com.

Resumo

Diabetes mellitus tem sido considerado um dos principais problemas de saúde pública no mundo. A aplicação de medidas que visa a implementação da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) através da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), possui como objetivo atender uma necessidade socioeconômica da população brasileira. A espécie *Bauhinia forficata* Link é bastante utilizada na medicina popular no tratamento do *Diabetes mellitus*. O objetivo foi analisar a espécie vegetal *Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca), o uso de fitoterápicos de ação hipoglicemiante e as formas de acesso e adesão da população brasileira às plantas medicinais e fitoterápicos. Tratou-se de um estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, com abordagem qualitativa. Os extratos de folhas jovens da *Bauhinia forficata* Link apresentam melhores resultados em testes *in vivo*. O SUS não disponibiliza na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais fitoterápicos para o controle do diabetes. Conclui-se que a fitoterapia é importante para o auxílio no tratamento de pacientes diabéticos. O acesso e a adesão da população brasileira aponta uma porcentagem significativa de pessoas que utilizam fitoterápicos e plantas medicinais.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*. Saúde pública. Fitoterapia. Serviços públicos de saúde.

Abstract

Diabetes mellitus has been considered one of the main public health problems in the world. The application of measures that aim to implement phytotherapy in the Unified Health System (SUS) through the National Policy of Medicinal Plants and Phytotherapy (PNPMF), aims to meet a socioeconomic need of the Brazilian population. The species *Bauhinia forficata* Link is widely used in folk medicine to treat *Diabetes mellitus*. The objective was to analyze the plant species *Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca), the use of phytotherapics with hypoglycemic action, and the forms of access and adherence of the Brazilian population to medicinal

plants and phytotherapies. This was an exploratory study, by means of a bibliographic research, with a qualitative approach. *Bauhinia forficata* Link young leaf extracts show better results *in vivo* tests. SUS does not make available phytotherapeutic drugs for diabetes control in the National List of Essential Drugs. We conclude that phytotherapy is important to help in the treatment of diabetic patients. The access and adherence of the Brazilian population points to a significant percentage of people who use phytotherapies and medicinal plants.

Keywords: *Diabetes mellitus*. Public health. Phytotherapy. Public health services.

Introdução

O *Diabetes mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico complexo heterogêneo caracterizado por elevadas concentrações de glicose no sangue secundárias à resistência à ação da insulina, secreção insuficiente de insulina ou ambas, causando hiperglicemia e outras complicações^[1].

A falta de recursos médicos em algumas regiões ocasiona a morte precoce por complicações metabólicas agudas (DM1), por falta de insulina na maioria dos casos, e doença cerebrovascular (DM2) nos indivíduos. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, o sistema imunológico ataca equivocadamente as células beta, resultando em pouca ou nenhuma insulina liberada para o corpo, ao invés de ser usada como energia, a glicose permanece no sangue (DM1). O tipo 2 (DM2) ocorre quando organismo não consegue usar adequadamente a insulina que produz, ou a não produção de insulina suficiente para o controle da taxa de glicemia^[2,3].

No Brasil, com o surgimento da fitoterapia, se propõe uma alternativa mais econômica para o combate do diabetes. A partir da década de 1980, nos serviços públicos de saúde, objetivou-se a intensificação de sua implementação, bem como as diretrizes em práticas complementares, publicada nas resoluções da Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (CIPLAN). Em seguida, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), buscou definir diretrizes que garantissem a qualidade, segurança, e eficácia destes fármacos^[4].

Uma das diretrizes publicadas em 22 de junho de 2006, pelo Ministério da Saúde (MS), na Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF), Decreto nº 5813, objetivou-se:

[...] fomentar pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação com base na biodiversidade brasileira, abrangendo espécies vegetais nativas e exóticas adaptadas, priorizando as necessidades epidemiológicas da população [...]^[5].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), planta medicinal é definida como:

[...] todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos^[6].

Segundo Rodrigues e Sobreira^[7], das plantas que estão presentes na Relação de Plantas Mediciniais de Interesse do SUS (RENISUS) de ação hipoglicemiante, considerada de maior frequência a *Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca).

Similarmente, as condições socioeconômicas de determinadas famílias brasileiras as impedem de acesso a insumos, incluindo os disponibilizados pelo próprio Sistema Único de Saúde (SUS), que consta na

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a insulina humana NPH (de ação intermediária), a insulina humana regular (de ação rápida) e a recente incorporação da insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo I^[8,9].

Abaixo, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (**QUADRO 1**), com a descrição de insumos e medicamentos presentes na lista do SUS para o tratamento do *Diabetes mellitus* (DM1/DM2). Além dos insumos mencionados na **TABELA 1**, o SUS disponibiliza o glicosímetro, tiras reativas para glicosímetro e lancetas, importantes no monitoramento diário das metas glicêmicas do paciente diabético^[10].

QUADRO 1: Lista de medicamentos e insumos no SUS.

| DENOMINAÇÃO GENÉRICA | DESCRIÇÃO |
|--|--|
| Insulina humana NPH | 100 UI/mL de suspensão injetável |
| Insulina humana regular | 100 UI/mL de solução injetável |
| Cloridrato de metformina | 500 mg e 850 mg em comprimido |
| Empagliflozina | Relatório 403 - Empagliflozina para o tratamento de pacientes com <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte |
| Glicose | 50 mg/mL(5%) / 100 mg/mL (10%) / 500 mg/mL (50%) de solução injetável |
| Caneta/agulha para aplicação de insulina | Relatório nº 256 – Caneta para injeção de insulina humana NPH e insulina humana regular |
| Insulina análoga de ação prolongada 100 UI/mL solução injetável com sistema de aplicação | Relatório nº 440 – Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de <i>Diabetes mellitus</i> tipo I |
| Insulina análoga de ação rápida 100 UI/mL solução injetável com sistema de aplicação | Relatório nº 245 – Insulinas análogas de ação rápida para <i>Diabetes mellitus</i> tipo I |
| Seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina | Unidade |

Fonte: Adaptado de Barros *et. al.*^[10].

Além do uso da insulina e outros fármacos, a fitoterapia tem sido um tratamento complementar, com diversas plantas medicinais e seus aspectos fitoquímicos auxiliando no tratamento do diabetes, gerando resultados positivos por sua ação hipoglicemiante e antioxidante no metabolismo glicídico e lipídico dos pacientes^[11].

O Fitoterápico é produzido através da matéria-prima ativa vegetal, os componentes químicos presentes nas plantas através do desenvolvimento destes obtêm-se xaropes, comprimidos, cápsulas para uso oral, ou até mesmo na forma de cremes em aplicação tópica. Suas finalidades são: profilática, curativa ou paliativa. Para ser definido como fitoterápico, a sua formulação deve ser exclusiva de origem vegetal, desta forma, a sua efetividade e segurança necessitam de base em literatura técnico-científicas, para então serem utilizados. Pode ser denominado como simples ou composto: simples, quando seu princípio ativo deriva de uma única espécie vegetal, e composto, quando se tem a junção de outras espécies. Não pode conter em sua fórmula concentrações que resultem à toxicidade, e como via de administração, a injetável e oftálmica^[6].

As folhas do gênero *Bauhinia* e da família Fabaceae, são conhecidas como pata-de-vaca, em virtude da forma de sua folha bilobada característica e descrita com o formato da pata de bovídeos. A espécie *Bauhinia forficata* Link é bastante utilizada na medicina popular no tratamento do diabetes mellitus. Com relação a

sua distribuição demográfica no Brasil, está presente nos estados: Pernambuco, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina Bahia, Alagoas, Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, e Rio Grande do Sul^[12,13]. É uma leguminosa nativa da Mata Atlântica. Seus componentes como a madeira, são utilizados na produção de papel, e suas folhas como alimentação para os animais, considera-se também uma planta ornamental, contudo, uma importante planta medicinal especificamente como estudo para o controle da glicemia no sangue. A pata-de-vaca está incluída nas plantas selecionadas pelo Ministério da Saúde, sendo considerada de interesse pelo Sistema Único de Saúde (SUS)^[13].

Seu aspecto fitoquímico possui efeitos benéficos que atualmente estão sendo analisados através de estudos científicos, em que se observa um controle dos níveis da glicemia no sangue. A *Bauhinia forficata* Link possui vários constituintes químicos, estes são grandes responsáveis por suas propriedades farmacológicas, como os flavonóides, canferólicos, glicosídeos esteroidais, lactonas, esteroides^[14,15].

Os fitoquímicos atuam na redução da glicose no sangue e impedem que seja absorvida pelo trato gastrointestinal. O efeito hipoglicêmico se dá devido a secreção de insulina por meio da estimulação das células β pancreáticas. Hosseini, Shafiee-Nick e Ghorbani, relataram que esta ação presente em certos fitoquímicos atua na inibição da degeneração destas células, as suas folhas e seu caule são preparados em chás e infusões, a fim de diminuir a glicemia do paciente^[16-18].

Segundo Pizzolatti^[19], são encontrados seis flavonoides na *Bauhinia forficata* Link, sendo um presente nas flores (2) e cinco nas folhas (1,3-6) desta espécie. Utilizando o método de fracionamento cromatográfico em sílica gel, foi possível o isolamento para identificação dos seguintes flavonoides: β -sitosterol, kanferol, do 3,7-di-O- α -L-ramnopiranosilkanferol, 3,7-di-O- α -L-ramnopiranosilquercetina, 3-O- $[\beta$ -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -L-ramnopiranosil]-7-O- α -L-ramnopiranosilkanferol, 3-O- $[\beta$ -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -L-ramnopiranosil]-7-O- α -L-ramnopiranosilquercetina. E do extrato das flores o glicosídeo 7-O- α -L-ramnopiranosilkanferol.

Esta pesquisa justifica-se, no que pretende identificar os aspectos fitoquímicos e farmacológicos da *Bauhinia forficata* Link, planta medicinal presente na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (ReniSUS), em analisar as formas de acesso e adesão da população brasileira às plantas medicinais e fitoterápicos de ação hipoglicemiante. A escassez na distribuição de fármacos e outros insumos tem sido um desafio econômico e social para a saúde pública, bem como há famílias que detêm apenas deste acesso à saúde.

É imprescindível abordar sobre a adesão de plantas medicinais, por possuírem um baixo custo comparado a certos medicamentos, sendo uma alternativa econômica e popular, podendo refletir a cultura de uma população.

Metodologia

Aspectos éticos

A pesquisa utiliza bases secundárias para a obtenção de dados, por se tratar de uma revisão da literatura não há a necessidade de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa exploratória de revisão da literatura, sobre a espécie vegetal *Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca) e o uso de fitoterápicos de ação hipoglicemiante pela população brasileira, destacando

sua viabilidade socioeconômica, analisando as formas de acesso aos fitoterápicos e plantas medicinais para o tratamento do diabetes mellitus, com abordagem qualitativa.

Procedimentos metodológicos

Os dados encontrados foram apresentados através de textos e/ou gráficos, organizados através de programas Microsoft Word e Excel, reunindo e comparando os diferentes dados encontrados. Os descritores utilizados para pesquisa foram predefinidos em consulta ao DeCS/MeSH, são eles, “fitoterápicos”, “*diabetes mellitus*”, “*bauhinia forficata*” e “Sistema Único de Saúde”.

Cenário do estudo

Foram incluídos artigos científicos apoiados em fontes secundárias publicados em português ou inglês, portarias e outras legislações, no período de 2010 a 2021, disponíveis nas bases de dados Pubmed, Revista Fitos, Google Acadêmico e Science Direct. Foram excluídos sites e relatórios técnicos sem fundamentação científica, bem como resumos publicados em congressos e conferências, além de artigos que não se enquadram no tema proposto.

Coleta e organização dos dados

Após a leitura analítica dos artigos obtidos, foram organizadas as informações contidas de acordo com os objetivos da pesquisa direcionando-as a introdução, referencial teórico e os resultados. As fontes foram citadas e referenciadas de acordo com as normas de Vancouver.

Resultados e Discussão

Aspectos fitoquímicos e farmacológicos da *Bauhinia forficata* Link

Diante dos artigos selecionados, testes foram realizados com diversos extratos de *Bauhinia* spp, sua atividade hipoglicemiante apontou ser uma alternativa para o tratamento do *Diabetes mellitus* (DM), este, sendo administrado por via oral. Essa extração do composto bioativo consistia na mistura de etanol e água como solvente extrator dos compostos nas folhas jovens de *Bauhinia forficata* Link, apresentando cerca de 30-70% de água. Apesar do extrato podendo ser realizado de qualquer área da *Bauhinia forficata* Link, obteve-se um melhor resultado em extratos obtidos de folhas jovens da planta^[11].

Da Cunha *et al.*^[20] realizou um estudo *in vivo* induzindo a condição de hiperglicemia em ratos utilizando estreptozotocina, administrou-se a dose de 200 mg/kg de peso corporal. Após a administração de diferentes extratos secos de *Bauhinia forficata* Link, foi verificada uma redução média de 47,29% da glicose plasmática.

A utilização do chá com a folha da *Bauhinia forficata* Link em ratos diabéticos demonstrou redução oxidativa, porém não houve alteração na glicemia, no entanto houve diminuição da oxidação dos lipídeos, inferindo a ausência do seu efeito hipoglicemiante durante a preparação da infusão do chá à inativação do composto quercetina-3,7-di-O-a-L-rhamnopiranosídeo e de Kampferol-3,7-di-O-a-L-rhamnopiranosídeo (kampferitrina), sendo a principal substância responsável para tal ação. O aumento crônico dos níveis séricos da glicemia desencadeia a oxidação dos lipídeos e proteínas, a utilização do chá das folhas atua como antioxidante^[21,18].

Já um estudo com pacientes diabéticos, utilizaram a infusão de *Bauhinia forficata* Link em dose 0,15%, três vezes ao dia, após as refeições por 3 meses, demonstrou-se que houve redução significativa da glicemia, apontando que o chá poderia ser útil na prevenção ou tratamento complementar do DM2^[22].

Em destaque, a importância de estudos relacionados aos fitoquímicos e sua ação, se deve ao fato de que não se pode substituir o medicamento utilizado no tratamento de doenças pela planta, sendo este um auxílio. Quando não há estudos suficientes que atestem seus efeitos benéficos, pode ocorrer intoxicação, ou a ineficácia da planta em relação a doença, agravando os efeitos da hiperglicemia no paciente. Um dos motivos para tal substituição seria o custo do medicamento em comparação a planta medicinal^[23].

Já para De Souza *et al.*^[11], os produtos fitoterápicos, se comparado ao hipoglicemiante sintético, é mais vantajoso pelo controle da glicemia, não ocasionando efeitos adversos, com atividade antioxidante, hipotensiva, anticoagulante e anti-inflamatória.

A *Bauhinia forficata* Link é considerada uma planta medicinal presente no Brasil e de utilização bem estabelecida. Possui pouco tempo de estudo e comprovação de seus efeitos farmacológicos, possibilitando assim a produção de fitoterápicos a partir desta espécie vegetal, em forma de extratos ou frações de suas folhas^[13].

Com relação ao produto fitoterápico, a existência de concentrações, apesar de muito baixas, de alguns metais em amostras secas e chás de *Bauhinia forficata* Link, (K, Mg, Na, P, Al, Fe, Zn, Mn, Cu, Ni e Se) podem ser tóxicas, ocasionando outros problemas de saúde, realizando a ingestão através de cápsulas contendo o pó vegetal, ou o pó de extrato seco. Faz-se necessário o acompanhamento destes pacientes em relação ao uso do fitoterápico^[24].

Acesso aos fitoterápicos no Brasil

O Sistema Nacional de Saúde detém do potencial para desenvolver pesquisas que permitam a criação de novos produtos terapêuticos para a fitoterapia, estes são os programas e portarias presentes no Sistema Único de Saúde (SUS) ^[25]:

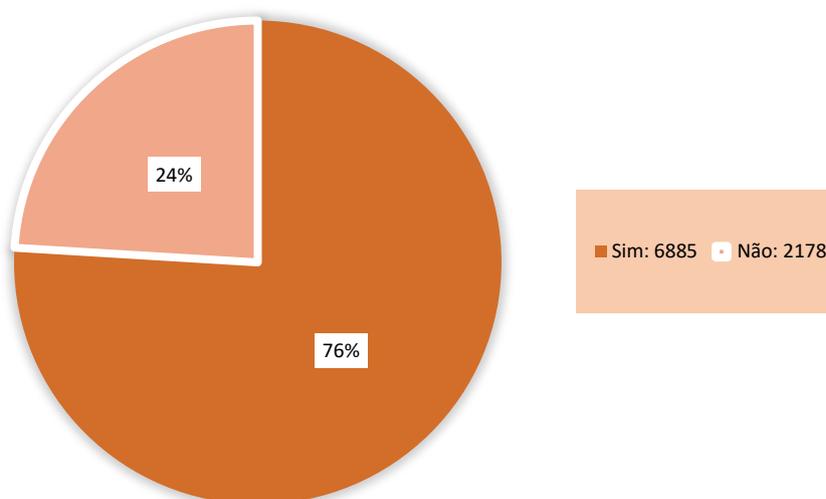
- a. Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos - Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006^[26];
- b. Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos - Portaria Nº 2.960 de 09 de dezembro de 2008^[27];
- c. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do SUS - Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006^[26];
- d. Política Nacional de Atenção Básica - Portaria Nº 648/2006, de 28 de março de 2006^[28];
- e. Farmácias Vivas - Portaria Nº 886, de 20 de abril de 2010^[29].

De acordo com dados da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) publicado em 2020, estes são os fitoterápicos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) (**QUADRO 2**), porém, não é mencionado a utilização destes no tratamento do *Diabetes mellitus*. O Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ) é responsável por avaliar a adesão e a qualidade da atenção básica nos estados brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), atualmente substituído pelo "Programa Previne Brasil", instituído pela Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019. No que se refere às Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), é possível analisar os dados disponíveis referente ao

ciclo 3, iniciado no ano de 2015. Dos entrevistados pela equipe cadastrada das Unidades Básicas de Saúde (UBS), obteve-se 9.063 respostas ao todo para a pergunta direcionada a estes brasileiros relacionada ao uso ou não de plantas medicinais e fitoterápicos. Foram registradas 2.178 (24%) respostas de pessoas que responderam “Não”, e 6.885 (76%) com a resposta “Sim” (**GRÁFICO 1**)^[16,30,4,31].

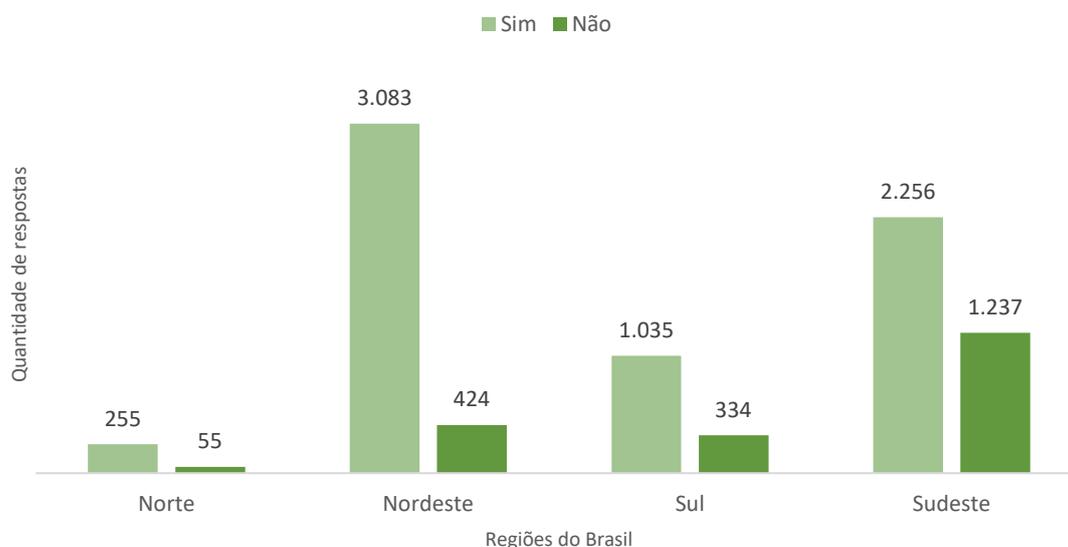
Logo abaixo (**GRÁFICO 2**) encontra-se o detalhamento das respostas dos participantes na pesquisa da PMAQ nas UBS por região no Brasil, um comparativo das respostas “Sim” e “Não” com o total de 9.063 respostas que já foram citadas no gráfico 1. Demonstra uma maior quantidade de respostas “Sim” na região nordeste (3.083) e a região norte (255) com o menor número. Para as respostas “Não”, a região sudeste (2.256) apresentou um número maior e a região norte (55) um número menor em comparação as demais regiões^[32].

GRÁFICO 1: Uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil.



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde^[31].

GRÁFICO 2: Uso de plantas medicinais e fitoterápicos por região no Brasil.



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde^[31].

QUADRO 2: Medicamentos Fitoterápicos disponibilizados no SUS.

| Denominação Genérica | Forma Farmacêutica |
|--|--|
| Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i> L.) | Cápsula/Solução oral/Comprimido |
| Aroeira (<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi) | Gel vaginal |
| Babosa [<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.] | Creme/Gel |
| Cáscara-sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.) | Cápsula/Tintura |
| Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek) | Cápsula/Tintura/Suspensão oral/Emulsão oral |
| Garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn.) | Cápsula/Comprimido/Comprimido de liberação retardada |
| Guaco (<i>Mikania glomerata</i> Spreng.) | Tintura/Xarope/Solução oral |
| Hortelã (<i>Mentha x piperita</i> L.) | Cápsula |
| Isoflavona-de-soja [<i>Glycine max</i> (L.) Merr.] | Cápsula/Comprimido |
| Plantago (<i>Plantago ovata</i> Forssk.) | Pó para dispersão oral |
| Salgueiro (<i>Salix alba</i> L.) | Comprimido/Elixir/Solução oral |
| Unha-de-gato [<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.)] | Cápsula/Comprimido/Gel |

Fonte: Adaptado de Barros et al.^[10].

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2003, estabeleceu um sistema de farmacovigilância promovendo a identificação e prevenção de efeitos adversos às plantas medicinais para diminuir os casos por intoxicação. O Brasil apresenta dificuldade na divulgação deste conhecimento relacionado aos fitoterápicos, um dos fatores seria a falta de preparo dos profissionais da saúde^[32].

Um estudo realizado com a participação de 157 profissionais de 66 equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF) do município de Blumenau/Santa Catarina apontou a adesão destes profissionais da saúde à prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos para seus pacientes. Apesar de reconhecer o efeito terapêutico das plantas, não há a prescrição. O motivo seria a falta de conhecimento técnico-científico dos efeitos relacionados ao uso^[33].

Adesão da população brasileira

Com relação a adesão da população, um estudo realizado nas unidades básicas de saúde de Umuarama/Paraná, com 460 participantes, 67,7% (312) dos entrevistados utilizam este recurso terapêutico, destes, 58,7% obtém o acesso através do seu cultivo próprio. Em relação ao uso correto, 79,3% dos entrevistados não utilizam plantas medicinais encarando-as como medicamento, desconhecendo seus possíveis riscos na sua administração, e 20,7% obtém conhecimento sobre seus efeitos farmacológicos e tóxicos, a forma correta de preparo e seu armazenamento^[34].

No ano de 2019, entre os meses de março a maio, um estudo foi realizado na unidade básica de saúde do município de Caucaia/Ceará, 102 pessoas foram entrevistadas, 90% mulheres, destas, 24% relataram o uso de plantas medicinais. Dentre as 18 espécies, a *Bauhinia forficata* Link. foi citada pelos moradores como finalidade terapêutico de ação hipoglicemiante (**QUADRO 3**)^[7,35].

QUADRO 3: Uso da *Bauhinia forficata* Link pelos moradores do município de Caucaia/Ceará.

| Nome Popular/Científico | Parte utilizada (usuários) | Modo de preparo segundo os usuários/indicação | Finalidade terapêutica (usuários) | Possível efeito biológico |
|---|----------------------------|---|-----------------------------------|--|
| Pata-de-vaca <i>Bauhinia forficata</i> Link | Folha, flores ou galhos | Infusão | Hipoglicemiante | Ação hipoglicemiante e antidiabética através de mecanismos relacionados a absorção e metabolismo da glicose. |

Fonte: Adaptado de Rodrigues *et al.*^[36].

A intoxicação por essas plantas remete ao estudo realizado com base no banco de dados do Centro de Informações Toxicológicas (CIT), do Hospital Universitário João de Barros Barreto de Belém/Pará. No período de janeiro de 2007 a maio de 2018, das 14.952 intoxicações notificadas, 143 (0,95%) causadas por plantas tóxicas na forma de sementes e ingestão de chá das folhas, destes, 118 casos por via de intoxicação oral (82,5%), os casos mais frequentes na faixa etária de 0 a 9 anos do gênero feminino com óbito em 1,4% dos casos, o que chamou atenção à origem dos casos, 92 (64,3%) foram de ocorrência doméstica^[36].

Das etnoespécies medicinais citadas em um estudo realizado com moradores do bairro de Algodual em Abaetetuba/Pará, a *Bauhinia forficata* Link foi citada 4 vezes pelos entrevistados apontando para o cultivo da árvore em seus quintais. O acesso se dá pelo amplo conhecimento sobre o cultivo e a troca destas plantas entre os moradores do bairro de Algodual, que se encontra em um contexto rural-urbano, sendo a maioria de origem rural, no entanto, transferiram a prática do cultivo para a região urbana^[37].

Em estudo realizado em uma UBS de Atenção Primária à Saúde (APS) em Mossoró/Rio Grande do Norte, dos 100 participantes entrevistados, 84% relataram o uso de plantas medicinais e sua forma de utilização sendo a infusão (chá), das quais as espécies medicinais citadas que são utilizadas no tratamento do diabetes foram a *Cissus sicyoides* L., *Baccharis trimera* (Less.) DC., *Syzygium cumini* (L.) Skeels^[38].

Conclusão

Com base na análise dos artigos selecionados nesta pesquisa, constatou-se que o *Diabetes mellitus* (DM) está atrelado a fatores genéticos e sociais. Conclui-se que a fitoterapia é importante para o auxílio no tratamento de pacientes diabéticos, sem que ocorra a substituição dos medicamentos farmacológicos disponibilizados nas UBS, e que há portarias e programas presentes na regulamentação de fitoterápicos no Brasil.

No entanto, o SUS atualmente não disponibiliza na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, fitoterápicos para o controle do diabetes, apenas o interesse em pesquisa através da Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.

No que se refere à adesão da população brasileira, ainda há uma porcentagem significativa de pessoas que utilizam fitoterápicos e plantas medicinais. Há também casos de possíveis efeitos colaterais de plantas medicinais, que ocasionalmente atribuem malefícios à saúde decorrentes da desinformação. O acesso às plantas é de cultivo próprio ou de vizinhos.

A *Bauhinia forficata* Link ainda que com pouco tempo de estudo e comprovação de seus efeitos farmacológicos, demonstra melhores resultados para o tratamento de pacientes diabéticos com extratos obtidos de folhas jovens da planta.

Aos profissionais de saúde, em sua maioria, não há a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos aos seus pacientes, o motivo seria a falta de conhecimento técnico-científico de seus efeitos colaterais. Abordar o assunto, promover estudos e compartilhar informações científicas abre espaço para o acesso à saúde da população brasileira.

Fontes de Financiamento

Nenhuma.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Colaboradores

Concepção do estudo: RCSJ

Curadoria dos dados: RCSJ

Coleta de dados: RCSJ

Análise dos dados: RCSJ

Redação do manuscrito original: RCSJ

Redação da revisão e edição: RCSJ.

Referências

1. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo AR, Cersosimo E. **Classification of Diabetes Mellitus**. MDText.com, Inc . 2018 Feb. 24; [citado 20 de março de 2021]. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/>].
2. Oliveira JEP, Júnior RMM, Vencio S. **Diretrizes 2017-2018**. 2018. 3-383 p. [<https://diabetes.org.br/e-book/diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes-2017-2018/>].
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Tipos de Diabetes**. 2016 [citado 17 de março de 2021]. [<https://diabetes.org.br/tipos-de-diabetes/>].
4. Caccia-Bava MCGG, 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 Coletiva**. 2017; 22(5): 1651-9. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017225.16722015>]. PMID: 28538934
5. Oliveira ACD, Ropke C. Os dez anos da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e os principais entraves da cadeia produtiva de extratos vegetais e medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev Fitos**. 2016; 10(2): 185-98. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20160015>].

6. Veiga VF, Pinto AC, Maciel MAM. Medicinal plants: Safe cure? **Quím Nova**. 2005; 28(3): 519-28. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>].
7. Rodrigues LS, Sobreira IEMM. Uso de plantas medicinais por adultos diabéticos e/ou hipertensos de uma unidade básica de saúde do município de Caucaia-CE, Brasil. **Rev Fitos**. 2020; 14(3): 341-54. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2019.812>].
8. Lisboa ES, De Souza LEPP. Por que as pessoas recorrem ao judiciário para obter o acesso aos medicamentos? O caso das insulinas análogas na Bahia. **Cienc Saúde Coletiva**. 2017; 22(6): 1857-64. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017226.33922016>]. PMID:28614505.
9. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Insulinas análogas de ação rápida para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo I: Relatório de recomendação. 2018;66. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_D_M1_CP81_2018.pdf]
10. Barros AML, Botega A, Bastos EA, Lupatini EO, Barros SC. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. 2020. 217 p. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf].
11. De Souza BVC, Araújo RSRM, Silva OA, Faustino LC, Gonçalves MFB, Dos Santos ML *et al*. *Bauhinia forficata* in the treatment of *diabetes mellitus*: a patent review. **Expert Opin Ther Pat** . 2018; 28(2): 129-38. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168921/>].
12. Nogueira ACO, Sabino CVS. Revisão do gênero *Bauhinia* abordando aspectos científicos das espécies *Bauhinia forficata* Link e *Bauhinia variegata* L. de interesse para a indústria farmacêutica TT. **Rev Fitos**. 2012; 7(2): 77-84. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2012.140>].
13. Silva-López RE, Santos BC. *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). **Rev Fitos**. 2015; 9(3): 217-32. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20150018>].
14. Vinayagam R, Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: A cellular mechanism review. **Nutr Metab**. 2015;12(1):1–20. [<http://doi.org/10.1186/s12986-015-0057-7>]. PMID:26705405 PMCid:PMC4690284.
15. Warjeet Singh L. Traditional medicinal plants of Manipur as anti-diabetics. **J Med Plants Res**. 2011;5(5):677–87. [<https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text-pdf/421FAB618739/>].
16. Upendra Rao M, Sreenivasulu M, Chengaiah B, Reddy KJ, Chetty CM. Herbal medicines for *diabetes mellitus*: a review. **Int J PharmTech Res**. 2010; 2(3): 1883-92. [<https://doi.org/10.7439/ijpp.v3i1.35>].
17. Hosseini A, Shafee-Nick R, Ghorbani A. Pancreatic beta cell protection/regeneration with phytotherapy. **Brazilian J Pharm Sci**. 2015; 51(1): 1-16. [<https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100001>]
18. Salgueiro ACF, Leal CQ, Bianchini MC, Prado IO, Mendez ASL, Puntel RL *et al*. The influence of *Bauhinia forficata* Link subsp. pruinosa tea on lipid peroxidation and non-protein SH groups in human erythrocytes exposed to high glucose concentrations. **J Ethnopharmacol**. 2013; 148(1): 81-7. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.070>] PMID:23567030.
19. Pizzolatti MG, Cunha A, Szpoganicz B, De Sousa E, Braz-Filho R, Schripsema J. Flavonóides glicosilados das folhas e flores de *Bauhinia forficata* (Leguminosae). **Quim Nova**. 2003; 26(4): 466-9. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000400003>].
20. Cunha AM, Menon S, Menon R, Couto AG, Bürger C, Biavatti MW. Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. **Phytomedicine**. 2010; 17(1): 37-41. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.007>]. PMID: 19577450.
21. Oyenihni AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. **Biomed Res Int**. 2015; 2015. [<https://doi.org/10.1155/2015/515042>].

22. Toloza-Zambrano P, Avello M, Fernández P. Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de *Bauhinia forficata* subsp. pruinosa y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos. **Bol Latinoam y del Caribe Plantas Med y Aromat.** 2015; 14(1): 21-32. [<https://www.redalyc.org/pdf/856/85632845003.pdf>].
23. Trojan-Rodrigues M, Alves TLS, Soares GLG, Ritter MR. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. **J Ethnopharmacol.** 2012; 139(1): 155-63. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.10.034>].
24. Souza ID, Melo ESP, Nascimento VA, Pereira HS, Silva KRN, Espindola PR *et al.* Potential health risks of macro- And microelements in commercial medicinal plants used to treatment of diabetes. **Biomed Res Int.** 2021; 2021. [<https://doi.org/10.1155/2021/6678931>]. PMID:33869633 PMCID:PMC8032537
25. Mattos AER. Sistema Nacional de Inovação em Saúde: um estudo dos movimentos governamentais recentes na área de fitoterápicos. **Rev Fitos.** 2017; 11: 99-104. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20170020>]
26. Brasil. Ministério da Saúde. **Decreto Nº 5.813**, de 22 de junho de 2006. Fica aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, na forma do Anexo a este Decreto. Art. 2. 2006; 5-6. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf].
27. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria Interministerial Nº 2.960**, de 9 de dezembro de 2008. Diário Oficial da União. 2008; 7042. [http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/portaria2960_09_12_08.pdf].
28. Brasil. Ministerio da Saúde. **Portaria GM/MS Nº 648**, de 28 de março de 2006. Diário Oficial da União. 2006. [https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Portaria_648.pdf].
29. Brasil. Ministerio da Saúde. **Portaria Nº 886**, de 20 de abril de 2010. Diário Oficial da União. 2010; 7042. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0886_20_04_2010.html].
30. Brasil. Ministerio da Saúde. **Portaria Nº 2.979**, de 12 de novembro de 2019. Diário Oficial da União [Internet]. 2019; 97-9. [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/financiamento/portarias/prt_2979_12_11_2019.pdf].
31. da Saúde M. **Retratos da APS 3º Ciclo**. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. 2021 [citado 4 de abril de 2021]. p. 208. [<http://aps.saude.gov.br/ape/pmaq>].
32. Leal L, Tellis C. Farmacovigilância de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. **Rev Fitos.** 2015; 9(4): 261-4. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20150020>].
33. Mattos G, Camargo A, Sousa CA, Zeni ALB. Medicinal plants and herbal medicines in primary health care: the perception of the professionals. **Ciênc Saude Coletiva.** 2018; 23(11): 3735-44. [<https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>].
34. Silva CCM, Jacomassi E, Otenio JK, Lourenço ELB. Perfil das famílias atendidas nas unidades básicas de saúde de Umuarama/PR, que fazem ou não o uso de plantas medicinais. **Rev Fitos.** 2019; 13(4): 289-98. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2019.796>].
35. Marques GS, Rolim LA, Alves LDS, Silva CCAR, Soares LAL, Rolim-Neto PJ. Estado da arte de *Bauhinia forficata* link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do diabetes mellitus. **Rev Ciênc Farm Basica e Apl.** 2013; 34(3): 313-20. [<https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/190>].
36. Santos BFB, Souza LZP, Borges JPA, Gadelha MAC, Pardal PPO. Intoxicação por plantas no Estado do Pará, Brasil. **Rev Fitos.** 2021; 15(1): 78-83. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.857>].

37. Ferreira LB, Rodrigues MO, Costa JM. Etnobotânica das Plantas Mediciniais Cultivadas nos Quintais do Bairro de Algodual em Abaetetuba/PA. **Rev Fitos**. 2016; 10(3): 254-67. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20160020>].

38. Vale CMGC, Freitas VF, Silva ARS, Rocha MT, Casimiro LQ, Borges LHMU *et al.* Uso de plantas medicinais por usuários da Atenção Primária à Saúde em Mossoró/RN: contribuição para profissionais prescritores. **Rev Fitos**. 2021; 15(2): 178-91. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1071>].

Histórico do artigo | Submissão: 16/01/2022 | **Aceite:** 28/10/2022 | **Publicação:** 30/06/2023

Como citar este artigo: Juliano RCS. *Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca) e o uso de fitoterápicos de ação hipoglicemiante pela população brasileira. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 170-182. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1412>>. 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 de formulações de uso tópico contendo extrato bruto de *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (Apocynaceae)

Development of topical formulations containing crude extract of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. (Apocynaceae)

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1343>

Schröder, Tainá¹

 <https://orcid.org/0000-0002-8167-2495>

Goldschmidt, Mylene da Silva¹

 <https://orcid.org/0000-0001-9205-5698>

Piana, Mariana¹

 <https://orcid.org/0000-0002-6199-2280>

Kratz, Cristiane De Pellegrin^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0003-1935-3191>

¹Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde. Rua Universidade das Missões, 464, Bairro Universitário, CEP 98802-470, Santo Ângelo, RS, Brasil.

*Correspondência: cristianekratz@san.uri.br.

Resumo

Este estudo teve como objetivo o desenvolvimento e a avaliação da estabilidade de diferentes bases farmacêuticas contendo o extrato bruto de *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (Apocynaceae). O material vegetal foi cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado, cadastro AB06FBA. A estabilidade física e química de duas bases distintas de pomadas foi estudada através de testes de características organolépticas, ciclo gelo-degelo, determinação de pH, determinação do tamanho de partícula e determinação da espalhabilidade. Na análise das características organolépticas ambas pomadas apresentaram algumas modificações, porém aceitáveis, ao fim do ciclo gelo-degelo a pomada vaselinada com extrato apresentou uma pequena separação de fases, já a pomada iônica hidrofílica com extrato permaneceu estável. Nas análises de pH ocorreram oscilações nos valores, no entanto ambas permaneceram dentro das faixas indicadas. A análise granulométrica foi estável durante o período do estudo, assim como o teste da espalhabilidade, principalmente em relação a pomada iônica hidrofílica com extrato. Frente aos resultados, percebeu-se que a pomada iônica hidrofílica com extrato se mostra promissora para novos estudos, por outro lado, deve-se repensar na formulação da pomada vaselinada com extrato.

Palavras-chave: *Tabernaemontana catharinensis*. Veículos farmacêuticos. Estabilidade. Cicatrização.

Abstract

This study aimed to development and the evaluation of the stability of different pharmaceutical bases containing the crude extract of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. (Apocynaceae). The vegetable material was registered in register in the National System for the Management of Genetic Heritage and Associated Traditional Knowledge, registration AB06FBA. The physical and chemical stability of two ointment distinct bases were studied through tests of organoleptic characteristics, ice-thawing cycle, pH determination, particle size determination and spreadability determination. In the analysis of organoleptic characteristics both ointments presented some modifications, but acceptable, at the end ice-thawing cycle the vaseline ointment with extract presented a small separation of phases, already the hydrophilic ionic ointment with extract remained stable. In the pH analyzes oscillations in the values occurred, however both remained within the indicated ranges. The particle size analysis was steady during the period of the study, as well as the test of the spreadability, mainly in relation to hydrophilic ionic ointment with extract. Front to the results, is perceived that the hydrophilic ionic ointment one with extract if shows promising for new studies, on the other hand, must be rethink in the formularization of the vaseline ointment one with extract.

Keywords: *Tabernaemontana catharinensis*. Pharmaceutical vehicles. Stability. Healing.

Introdução

A grande biodiversidade da flora brasileira tem colocado em discussão a relevância e o uso do ponto de vista econômico e social das plantas medicinais brasileiras. O conhecimento científico aponta o seu potencial para originar novos elementos terapeuticamente ativos e promissores para o desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos^[1]. O aumento do interesse por produtos naturais pode ser explicado pelas pesquisas científicas que comprovam a segurança e a eficácia desses produtos e, também, o fato de que, por muito tempo, a população mundial utilizou-os exclusivamente como agentes terapêuticos^[2].

As plantas medicinais são utilizadas atualmente na indústria farmacêutica como matérias-primas para a extração de precursores ou princípios ativos, basicamente para a produção de xaropes, chás, tinturas, extratos secos e fluidos, sendo muito cogitados como recursos terapêuticos^[2].

A *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (Apocynaceae) é conhecida popularmente como pele de cobra, cobrina, jasmim ou leiteira de dois irmãos e pertence à família Apocynaceae. Há relatos de cerca de 99 espécies diferentes de *Tabernaemontana*, onde, 44 ocorrem no Brasil, Paraguai, Uruguai e Argentina, sendo bem conhecidas pela presença de alcaloides triterpenoides pentacíclicos e indólicos, flavonoides e fenóis totais. Esses compostos são responsáveis por diversas atividades farmacológicas, dentre elas, atividade antibacteriana, hipoglicêmica, analgésica e cardiotônica^[3].

Popularmente a *T. catharinensis* é utilizada em forma de infusão ou chá como antídoto para picadas de cobra, vermífugo, para alívio de dores de dente, eliminação de verrugas e também como anti-inflamatório^[4]. Na Argentina é usada popularmente para a cura de infecções dos olhos, garganta, desinfecção de feridas, bem como, diarreia causada por parasitas^[5].

Estudos realizados com o extrato hidroalcoólico de *T. catharinensis* em feridas cutâneas em ratos, demonstraram uma melhora na proliferação vascular e endotelial, indicando um potencial ação cicatrizante conferida ao extrato^[6].

O processo de cicatrização se dá devido a uma série de eventos moleculares e celulares, os quais agem em conjunto para reconstituir o tecido lesado, sendo que o uso de plantas como um tratamento complementar ou alternativo para a cicatrização de feridas vem crescendo continuamente^[5].

Para o desenvolvimento de novas formulações é necessário o conhecimento em relação às particularidades químicas, biológicas, físicas e físico-químicas de todas as substâncias que serão utilizadas na preparação^[7]. Requer a realização de diversos ensaios para assegurar a produção de um produto com qualidade, eficácia e segurança, sendo principalmente os ensaios de estabilidade da formulação, os quais podem ser variados conforme o seu período de duração^[8,9].

São diversos os fatores que podem afetar a estabilidade de um produto, podem ser classificados intrínsecos, quando são ocasionados por fatores da própria formulação, como, incompatibilidades químicas, incompatibilidades físicas, ou extrínsecos, como, temperatura, umidade, luz, oxigênio, microrganismos, as embalagens e a vibração durante os transportes^[10].

A estabilidade também é um fator considerável para a penetração ou absorção cutânea que o produto irá apresentar^[11]. A aplicação tópica possui diversas características vantajosas, como, evitar o efeito de primeira passagem, a fácil aceitação pelo paciente e facilidade de pausa no tratamento^[12].

Assim, partindo-se do pressuposto de que os estudos de estabilidade representam uma importante ferramenta para o desenvolvimento de novas formulações, aliado aos conhecimentos sobre a planta *T. catharinensis*, com suas diversas propriedades terapêuticas já comprovadas e, por ser amplamente cultivada na região sul do Brasil, tornando-a de fácil acesso, buscou-se o desenvolvimento e avaliação da estabilidade do extrato bruto de *T. catharinensis* em diferentes bases farmacêuticas.

Materiais e Métodos

Material vegetal, reagentes e adjuvantes farmacêuticos

Como material vegetal foram utilizadas as folhas de *T. catharinensis*, as quais foram coletadas no município de Santa Rosa – Rio Grande do Sul. O material vegetal foi identificado pelo Biólogo Renato Zacchia através de uma exsiccata e o material testemunho foi depositado no herbário do Departamento de Biologia da UFSM sob o registro SMDB 19.500.

O material vegetal foi cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN), cadastro nº AB06FBA.

Os reagentes e demais adjuvantes necessários para o desenvolvimento do trabalho foram: lauril sulfato de sódio, propilenoglicol, álcool cetosteárico, vaselina sólida, metilparabeno, propilparabeno, butilhidroxitolueno (BHT) e vaselina líquida disponíveis do laboratório de farmacotécnica da Universidade.

Obtenção do extrato bruto

As folhas de *T. catharinensis* foram secas e trituradas manualmente, logo após, os extratos foram obtidos por maceração hidroalcolica, empregando etanol a 70% em diferentes recipientes fechados, os quais foram submetidos a agitações manuais diárias, pelo período de um mês. Ao final desse período, o conteúdo foi filtrado em algodão, e colocado em evaporador rotatório para eliminação do etanol, com posterior secagem em estufa em temperaturas inferiores a 40°C.

Identificação de metabólitos secundários

Realizou-se a identificação de flavonoides pela Reação de Shinoda, a qual consiste em medir 2 mL do extrato hidroalcolico, transferir para um tubo de ensaio, adicionando em torno de 6 fragmentos de magnésio metálico, logo em seguida, adiciona-se 1 mL de HCl concentrado e observa-se a coloração rósea – avermelhada^[13].

A identificação de compostos fenólicos foi realizada pela Reação de Folin-Denis onde se colocou 2,5 mL de extrato em tubo de ensaio, secou-se em banho-maria, e, logo após, adicionou-se ao resíduo 1 ml do reagente de Folin-Denis e, por fim, adicionou-se 8 mL de carbonato de sódio 20%. Neste ensaio, em caso positivo para compostos fenólicos observa-se coloração azul^[13].

Já para a identificação de alcaloides foi aquecido à fervura 20 mL de extrato hidroalcolico + 20 mL de ácido clorídrico 1% até evaporação do etanol, e deixou-se esfriar em temperatura ambiente. Logo após, alcalinizou-se o meio com amônio diluída (hidróxido de amônio 320 mL para água purificada q.s.p 1000 mL), verificando-se o pH, devendo estar 8,0 e 9,0. Em seguida, colocou-se o filtrado em funil de separação, acrescentou-se cerca de 20 mL de clorofórmio, agitou-se e abriu-se a torneira para a saída de gases. Separou-se então a fração contendo clorofórmio, a qual contém alcaloides, e acrescentou-se 5 mL de ácido clorídrico 1% e agitou-se. A fração aquosa ácida foi colocada em tubo de ensaio e adicionada 3 gotas de reagente de Dragendorff em cada tubo de ensaio. Deve-se observar a presença de turvação e/ou precipitação com alteração da cor para vermelho – tijolo^[13].

Para a identificação de saponinas transferiu-se 100 mg do extrato bruto seco de *T. catharinensis* para um tubo de ensaio, colocou-se 10 mL de água purificada, agitou-se por 15 segundos e deixou-se o tubo em repouso por 15 minutos. Em caso de positivo para saponinas deve-se observar a presença de espuma permanente^[14].

Produção das bases farmacêuticas

Em função da finalidade do produto a ser desenvolvido ser destinado ao tratamento de feridas, as bases selecionadas são de baixo potencial irritativo. Desse modo, optou-se pela escolha dessas bases, as quais estão descritas na TABELA 1^[15].

Camponogara e colaboradores^[16] desenvolveram um gel com extrato bruto de *T. catharinensis* na concentração 3%, onde realizaram estudos de estabilidade, os quais se mostraram estáveis. Diante disso, escolheu-se a concentração 3% para incorporação nas bases farmacêuticas.

TABELA 1: Quantidade em porcentagem de excipientes e extrato bruto de *T. catharinensis* na pomada vaselinada e pomada base iônica hidrofílica^[15].

| Componentes | Formulações | | | |
|---------------------------------------|-------------|----------|----------|----------|
| | PVC | PVE | PIC | PIE |
| Extrato bruto <i>T. catharinensis</i> | - | 3% | - | 3% |
| Vaselina Líquida | 30% | 30% | - | - |
| Butilhidroxitolueno (BHT) | 0,02% | 0,02% | 0,05% | 0,05% |
| Vaselina Sólida | qsp 100% | qsp 100% | 12,5 | 12,5 |
| Lauril Sulfato de Sódio | - | - | 0,5% | 0,5% |
| Propilenoglicol | - | - | 6 | 6 |
| Álcool cetosteárilico | - | - | 4 | 4 |
| Metilparabeno | - | - | 0,008% | 0,008% |
| Propilparabeno | - | - | 0,012% | 0,012% |
| Água purificada | - | - | qsp 100% | qsp 100% |

Legenda: PVC = Pomada vaselina controle; PVE = Pomada vaselinada com extrato vegetal; PIC = Pomada iônica hidrofílica controle; PIE = Pomada iônica hidrofílica com extrato vegetal.

Para a produção da pomada base iônica hidrofílica aqueceu-se a fase aquosa (propilenoglicol, metilparabeno, álcool cetosteárilico, lauril sulfato de sódio e água purificada) a 70°C e fase oleosa (BHT, vaselina sólida e propilparabeno) a 65°C. Após, verteu-se a fase aquosa sobre a fase oleosa sob constante agitação. O extrato bruto de *T. catharinensis* foi dissolvido em 15 mL de propilenoglicol e incorporado à formulação.

Para a produção da pomada vaselinada primeiramente dissolveu-se o BHT em pequena quantidade de vaselina líquida, logo após, adicionou-se a vaselina sólida e, por fim, o restante da vaselina líquida, sob constante agitação até a formação da pomada. O extrato bruto de *T. catharinensis* foi dissolvido em 15 mL de propilenoglicol e incorporado à formulação.

Antes de iniciar o estudo das formulações, as amostras foram submetidas ao teste de centrifugação, onde foram centrifugadas a 3000 rpm durante 30 minutos^[10].

Características Organolépticas

As formulações foram avaliadas em relação às mudanças na aparência, cor e odor nos períodos compreendidos no teste de ciclo gelo-degelo e os resultados classificados de acordo com critérios qualitativos descritos na **TABELA 2**^[10].

TABELA 2: Critérios para determinação das características organolépticas.

| | |
|---------------------------|---|
| Determinação da aparência | Condições normais, sem alterações; Ligeira mudança no aspecto relativo à aparência da amostra como levemente separado; levemente precipitado ou levemente turvo; Notável separação de fases da amostra; Produto com fases separadas, precipitadas ou turvas. |
| Determinação da cor | Condição normal, sem alteração; Levemente modificada; Modificada; Intensamente modificada. |
| Determinação do odor | Normal, sem alteração; Levemente modificada em relação à do odor original; Modificada, produto com odor alterado ao original; Intensamente modificada. Produto com cheiro desagradável. |

Ciclo gelo-degelo

Neste ensaio, as amostras foram submetidas a condições extremas de temperatura de forma alternada.

As amostras foram colocadas em estufa (40 ± 2 °C), por sete dias, e, após, mantidas em geladeira (5 ± 2 °C), pelo mesmo tempo. Após esse período, voltaram novamente à estufa (40 ± 2 °C) e permaneceram por mais sete dias, completando um ciclo de 21 dias. No final deste período, as amostras foram submetidas à ação de centrifuga (Centribio® 80-2B) a 3.000 rpm por 30 minutos^[17].

Foram considerados os seguintes critérios:

1. Sem separação de fases;
2. Leve separação de fases;
3. Produto com 50% de separação;
4. Produto com mais de 50% de separação.

Determinação do pH

A avaliação do pH foi realizada diretamente nas pomadas nos períodos de t_{24h} , t_{7d} , t_{14d} e t_{21d} , utilizando potenciômetro (Digimed® Dm -22) previamente calibrado com solução tampão pH 4,0 e 7,0^[18]. Utilizou-se as análises de variância (ANOVA) para calcular as variâncias entre os resultados obtidos.

Determinação do tamanho de partícula

Empregou-se o teste de análise granulométrica utilizando microscópio óptico equipado com micrômetro ocular, em aumento de 100 vezes, no qual cada divisão corresponde a $1,0 \mu\text{m}$, usou-se o diâmetro de Feret como parâmetro de medição (mede a distância entre duas tangentes dispostas em lados opostos da partícula, paralelas em relação a uma determinada direção, ou seja, permite a medida do comprimento das partículas). As amostras foram diluídas em uma solução constituída por água e propilenoglicol (1:1), na proporção 1:30, analisando-se, no mínimo 100 gotículas/partículas^[19-21].

O diâmetro médio aritmético das partículas determinado para cada uma das análises feitas com as formulações de pomada iônica hidrofílica com extrato foi feito relacionando a frequência absoluta das partículas em cada faixa de tamanho conforme a equação (1). Onde: d = diâmetro (μm); n = número de partículas em cada faixa de diâmetro; p = índice relacionado ao tamanho de determinada partícula; f = frequência em que uma partícula ocorre em determinada faixa de tamanho. Emprega-se $p=1$ e $f = 0$ quando o diâmetro é obtido usando-se comprimento e a frequência por número de partículas, respectivamente.

$$\text{diâmetro médio} = \left(\frac{\sum nd^{p+f}}{\sum nd^f} \right)^{1/p} \quad (1)$$

Determinação da espalhabilidade

Esse ensaio foi realizado nas amostras nos períodos do ciclo gelo-degelo (t_{24h} , t_{7d} , t_{14d} e t_{21d}). O método consiste em colocar uma placa de vidro (20 cm x 20 cm) sobre um papel milimetrado; e, acima deste emprega-se uma placa molde com um orifício ao meio para introduzir a amostra, nivelando com a ajuda de uma espátula. Após a placa molde é retirada e, sobre a amostra, é adicionada uma placa com peso (g)

conhecido. A superfície compreendida é calculada após 60 segundos, através do diâmetro formado. A espalhabilidade é considerada como o ponto onde a adição de peso não altera nos valores dos diâmetros.

A espalhabilidade foi calculada segundo a equação 1, onde: E_i = espalhabilidade da amostra para peso i (mm^2) e d = diâmetro médio (mm)^[22]:

$$E_i = \frac{d^2 \times \pi}{4} \quad (1)$$

Resultados e Discussão

Identificação de metabólitos secundários e produção das bases farmacêuticas

É fundamental para o desenvolvimento de produtos fitoterápicos que o material vegetal tenha sua autenticidade comprovada, o que pode ser feito por meio de ensaios de verificação da descrição da planta e por ensaios físicos e químicos.

Desse modo, após realizada a identificação botânica da planta, iniciou-se a obtenção do extrato bruto, e posterior identificação de alguns metabólitos secundários; alcaloides, compostos fenólicos, flavonoides e saponinas, seguindo as literaturas descritas. Todos os resultados foram positivos, indicando a presença destes componentes no extrato bruto de

T. catharinensis

Boligon e colaboradores^[23] quantificaram grandes quantidades de alcaloides no extrato bruto das folhas de *T. catharinensis*, assim como, quantidades significativas de flavonoides e ácidos fenólicos. Outros estudos realizados por Camponogara e colaboradores^[24] mostraram a presença desses mesmos compostos fitoquímicos e a associação com sua atividade anti-inflamatória.

Os flavonoides representam grande parte das substâncias com atividades farmacológicas nas plantas, atuam com papel importante na cicatrização de feridas, agindo como antioxidantes e anti-inflamatórios, elevando a eficácia da reparação tecidual^[25,26]. Janning e colaboradores^[6] realizaram estudos de cicatrização com o extrato hidroalcolólico de *T. catharinensis* em feridas cutâneas em ratos, mediante análises microscópicas e macroscópicas, onde seus resultados apontam que o extrato hidroalcolólico pode possuir ação sobre a proliferação endotelial e vascular, sugerindo propriedades cicatrizantes.

As saponinas em soluções aquosas sob agitação formam uma espuma abundante e persistente, devido a sua estrutura apresentar uma parte hidrofílica formada por um ou mais açúcares e uma parte lipofílica chamada de sapogenina ou aglicona^[27].

Portanto, após a identificação da planta e de alguns dos seus metabólitos secundários, produziu-se as pomadas e fez-se o teste de centrifugação anteriormente ao início das demais análises, onde, após os 30 minutos de centrifugação ambas as pomadas permaneceram intactas.

Características Organolépticas

As características organolépticas foram analisadas através dos parâmetros: cor, odor e aparência e classificadas usando escala qualitativa, conforme descrito na **TABELA 2**. Os resultados para este parâmetro estão na **TABELA 3**.

TABELA 3: Resultados das características organolépticas.

| | Amostras | t _{24h} | | | t _{07d} | | | t _{14d} | | | t _{21d} | | |
|-----|----------|------------------|-----------|------|------------------|-----------|------|------------------|-----------|------|------------------|-----------|------|
| | | Cor | Aparência | Odor |
| PVC | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| PVE | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| PIC | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| PIE | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |

Legenda: t_{24h} = 24 horas após a fabricação. T_{07d}, t_{14d}, t_{21d} = 07, 14 e 21 dias após a fabricação. PVC = Pomada vaselinada controle. PVE = Pomada vaselinada + extrato. PIC = Pomada iônica hidrofílica controle. PIE = Pomada iônica hidrofílica + extrato.

Ao finalizar a produção das amostras (t₀), as mesmas encontravam-se brilhantes, consistentes, com odor característico da planta e cores esverdeadas, própria dos extratos produzidos a partir de folhas.

Após as análises realizadas pelo período de 21 dias com alternadas temperaturas, percebe-se que a pomada vaselinada com extrato em ambos os dias que estavam em estufa (t_{07d} e t_{21d}) apresentaram mudanças na sua aparência com uma pequena perda na sua consistência. Do mesmo modo, no t_{21d} duas das suas amostras controle apresentaram pequena turvação no seu aspecto.

A vaselina possui baixo ponto de fusão, o que explica a perda de consistência e mudança no aspecto nos dias em que as amostras foram mantidas em temperaturas mais elevadas^[22].

Já a pomada iônica hidrofílica com extrato apresentou mudanças na sua aparência em apenas uma das suas amostras (t_{21d}), onde houve uma ligeira separação das fases, por outro lado, o seu controle permaneceu inalterado durante todo o processo de análise.

Quanto ao odor percebeu-se mudança apenas na pomada iônica hidrofílica com extrato no t_{14d} e t_{21d}, as quais tiveram uma pequena perda do odor original, o qual era característico da planta.

Referente a cor, todas as amostras de ambas as pomadas e seus controles permaneceram inalterados por todo o período do estudo. A pomada iônica hidrofílica com extrato possuía uma cor verde abacate, devido a cor da pomada sem a presença do extrato ser branca, a qual neutralizou a cor do mesmo, já a pomada

vaselinada por ser mais transparente, com a incorporação do extrato ficou verde escuro, cor característica do extrato da planta.

As características organolépticas ajudam a determinar a aceitação do produto pelo consumidor. Sabe-se que em baixas temperaturas as amostras podem sofrer algumas alterações físicas como, precipitação e cristalização. Já em temperaturas mais elevadas podem ocorrer reações físico-químicas ocasionando mudanças quanto à cor, odor e aspecto do produto. Outra explicação para problemas gerados em baixas ou altas temperaturas podem ser por não-conformidades na fabricação ou armazenamento do produto^[10].

Segundo o Guia da Estabilidade de Produtos Cosméticos^[10], pequenas mudanças na cor e odor são aceitáveis em temperaturas elevadas, da mesma maneira, sob condições extremas de temperatura são toleráveis pequenas alterações no aspecto do produto.

Ciclo gelo-degelo

Após o término do ciclo gelo-degelo as amostras foram colocadas em tubos Falcon® e submetidas ao teste de centrifugação à 3.000 rpm pelo período de 30 min.

Ao final do teste observou-se que nas amostras de pomada iônica hidrofílica com extrato não apresentou separação de fases, mas em contrapartida houve uma pequena formação de espuma, a qual pode ser explicada pela presença de saponinas no extrato bruto da planta, conforme se percebeu no ensaio de verificação desse metabólito secundário. Já as amostras da pomada iônica hidrofílica controle não apresentaram alterações, mantendo a estabilidade física.

Por outro lado, o mesmo não se aplicou a pomada vaselinada com extrato, onde ocorreu uma leve separação de fases, já seu controle manteve-se inalterado.

Para Firmino e colaboradores^[26], o teste de centrifugação permite analisar a estabilidade física das amostras, indicando se após condições extremas de acondicionamento haverá ou não uma tendência à separação dos componentes.

Em caso de positividade é indicado repensar na formulação, pois a separação de fases é um indício de uma instabilidade entre os componentes. A instabilidade pode se apresentar de diversas formas, sendo elas, floculação, coalescência, inversão de fase e cremagem^[10].

Diante disso, percebe-se que a pomada vaselinada com extrato teve uma instabilidade antecipada, com uma leve separação de fases prejudicando assim a qualidade final do produto.

Determinação do pH

Os resultados das análises de pH das amostras de pomadas com extrato vegetal e seus controles encontram-se na **TABELA 4**.

TABELA 4: Resultados obtidos no teste de pH.

| Tempo | Valores de pH - $\bar{x} \pm DP$ (DPR%) | | | |
|------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Pomada iônica hidrofílica | | Pomada vaselinada | |
| | Controle | Extrato | Controle | Extrato |
| t _{24h} | 5,99 ± 0,044 (0,73) | 5,42 ± 0,047 (0,87) | 5,39 ± 0,485 (9,00) | 5,05 ± 0,208 (4,11) |
| t ₀₇ | 7,31 ± 0,021 (0,3) | 5,74 ± 0,067 (1,159) | 4,63 ± 0,047 (1,019) | 5,25 ± 0,049 (0,938) |
| t ₁₄ | 6,29 ± 0,803 (12,75) | 5,82 ± 0,064 (1,09) | 6,26 ± 0,207 (3,30) | 5,37 ± 0,142 (2,65) |
| t ₂₁ | 6,50 ± 0,218 (3,347) | 5,35 ± 0,277 (5,183) | 5,83 ± 0,214 (3,667) | 5,18 ± 0,096 (1,856) |
| F | 5,53 | 7,45 | 17,67 | 2,78 |
| P | 0,023 | 0,010 | 0,00068 | 0,109 |

Legenda: pH = média das 3 amostras de pH. DP = Desvio Padrão. DPR = Desvio Padrão Relativo. t₂₄ = 24 horas após fabricação. t₀₇, t₁₄ e t₂₁ = 07, 14 e 21 dias após a fabricação. F.05(3) = 4,06. P = > 0,05.

As análises de variância (ANOVA) dos resultados obtidos após as análises de pH demonstraram variâncias significativas ($P < 0,05$) em ambas as amostras. No entanto, pode-se perceber que nas amostras que continham o extrato bruto a média dos valores de pH ficaram na faixa de valores de 5,0 ao 6,0.

Em estudos realizados por Camponogara e colaboradores^[16], com o gel contendo o extrato bruto de *T. catharinensis*, apresentaram valores próximos aos encontrados neste estudo, os quais permaneceram na faixa de pH de 5,0 a 6,0, num mesmo período de duração.

Pode-se ressaltar que os resultados encontrados no início e ao final do estudo se assemelham e que o fato de apenas as amostras da pomada vaselinada com extrato e seu controle apresentarem ligeiras mudanças no aspecto das pomadas, pode ser um indício de que houve algum problema em relação ao aparelho utilizado para as análises.

A verificação dos valores de pH nas formulações possibilita avaliar alterações nas amostras que nem sempre são percebidas visualmente, podendo indicar algum problema na estabilidade dos componentes da formulação, ou algum problema oriundo da fabricação, os quais poderão acarretar em problemas futuros na qualidade, eficácia e segurança do produto^[10].

Os valores de pH das formulações cosméticas para uso tópico devem ser próximos ao da pele humana, entre 4,5 e 6, o qual pode variar dependendo de vários fatores como, o local do corpo humano e a idade do paciente^[29,30]. Através dos valores encontrados pode-se ver que ambas as amostras contendo o extrato bruto estão com o pH na faixa indicada, podendo ser aplicadas sobre a pele.

Determinação do tamanho de partícula

A análise granulométrica foi empregada para monitorar o tamanho e a distribuição de tamanho de gotículas e/ou partículas, o que permite verificar possíveis variações de estabilidade durante o período de estudo.

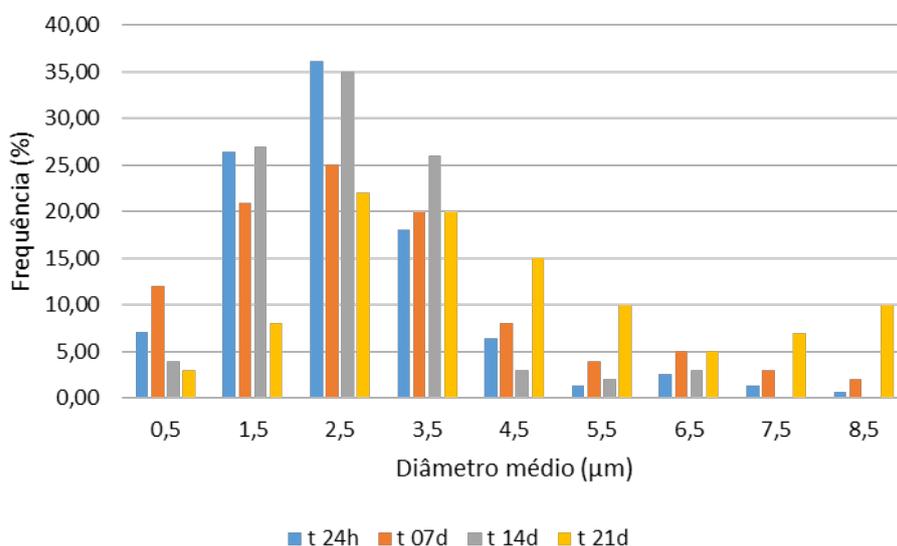
Em função da natureza da formulação da pomada vaselinada, com e sem extrato, ser bastante lipofílica, esse ensaio só foi realizado nas amostras de pomada iônica hidrofílica, que apesar de ser uma pomada, apresenta em sua composição adjuvantes com capacidade emulsificante, ocasionando a formação de gotículas.

Durante o período do estudo as amostras analisadas de pomada iônica hidrofílica com e sem extrato mostraram-se estáveis, com as gotículas no intervalo de 0,5 μm , ou seja, todas as gotículas apresentavam diâmetro menor que 1 μm .

Nas mesmas amostras analisou-se a presença de partículas sólidas. Uma das vantagens da medida do diâmetro particular por microscopia é que este permite observar o formato e o tamanho das partículas, observando a presença de cristais e possíveis alterações polimórficas.

A **FIGURA 1** apresenta a distribuição percentual das partículas analisadas por faixas de tamanhos. É possível perceber que a maior parte das partículas durante todo o período de estudo permaneceu na faixa de 1,5 a 3,5 μm . Estas apresentavam aspecto cristalino com formato retangular com as bordas arredondadas. Percebendo-se as partículas somente na amostra com o extrato, pode-se supor que restaram partículas sólidas do extrato após o processo de secagem em estufa e ressuspensão em propilenoglicol.

FIGURA 1: Histograma da distribuição granulométrica amostra de pomada iônica com extrato.



Os resultados para os diâmetros médios ($d_{\text{médio}}$), calculado para as amostras analisadas foram: $t_{24\text{h}} = 2,65 \mu\text{m}$, $t_{07\text{d}} = 3 \mu\text{m}$, $t_{14\text{d}} = 2,65 \mu\text{m}$ e $t_{21\text{d}} = 4,31 \mu\text{m}$. Esses números demonstram uma pequena variação, mas com uma tendência de aumento do diâmetro, o que é condizente com as alterações também observadas na avaliação das características organolépticas que demonstraram tendência de alterações no final do ensaio. No entanto, na análise desses dados, em conjunto com os demais ensaios, observou-se que o valores de pH mantiveram-se próximos, bem como o ciclo gelo-degelo e espalhabilidade que tiveram resultados satisfatórios.

Determinação da espalhabilidade

Os resultados das análises de espalhabilidade encontram-se nos **GRÁFICOS 1, 2, 3 e 4**.

GRÁFICO 1: Espalhabilidade (mm²) versus peso das placas (g).

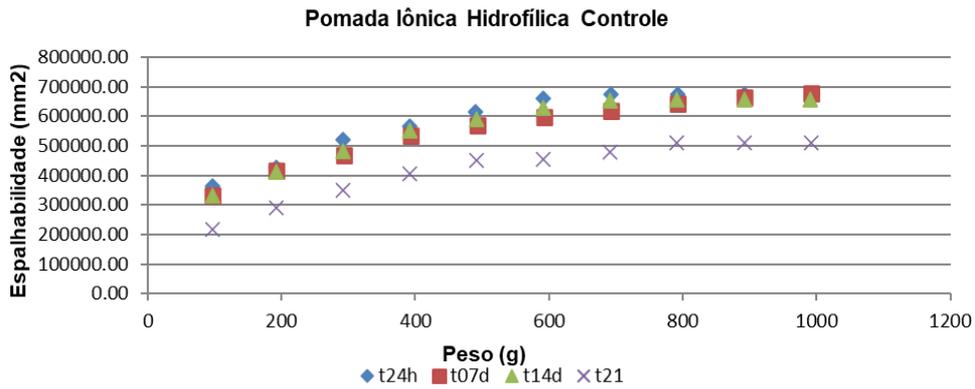


GRÁFICO 2: Espalhabilidade (mm²) versus peso das placas (g).

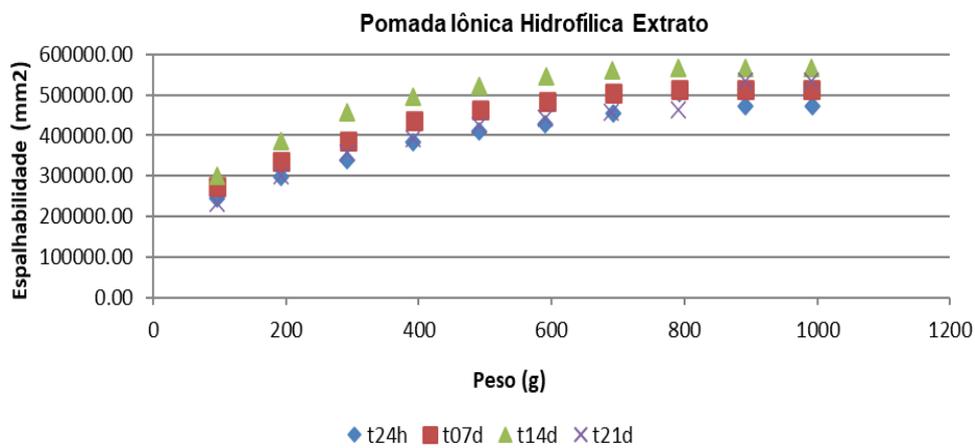


GRÁFICO 3: Espalhabilidade (mm²) versus peso das placas (g).

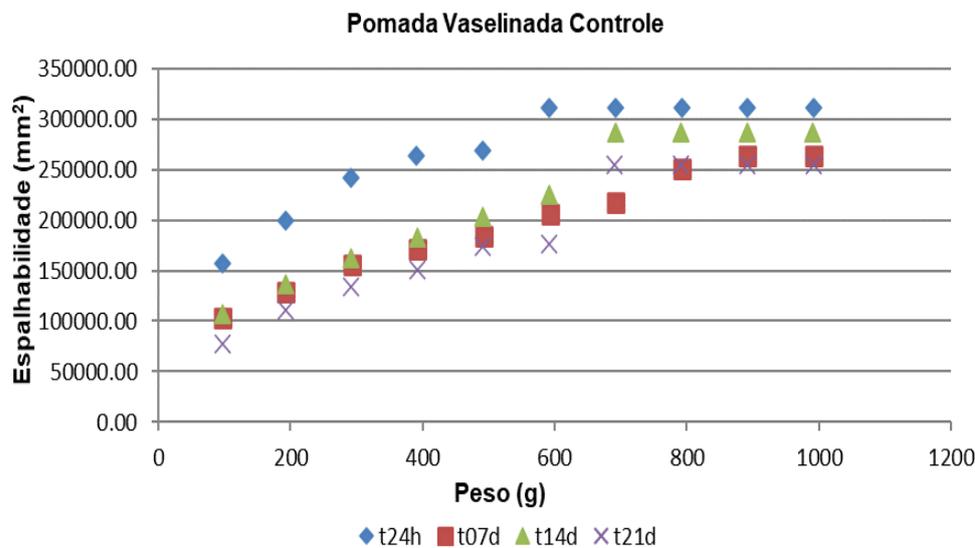
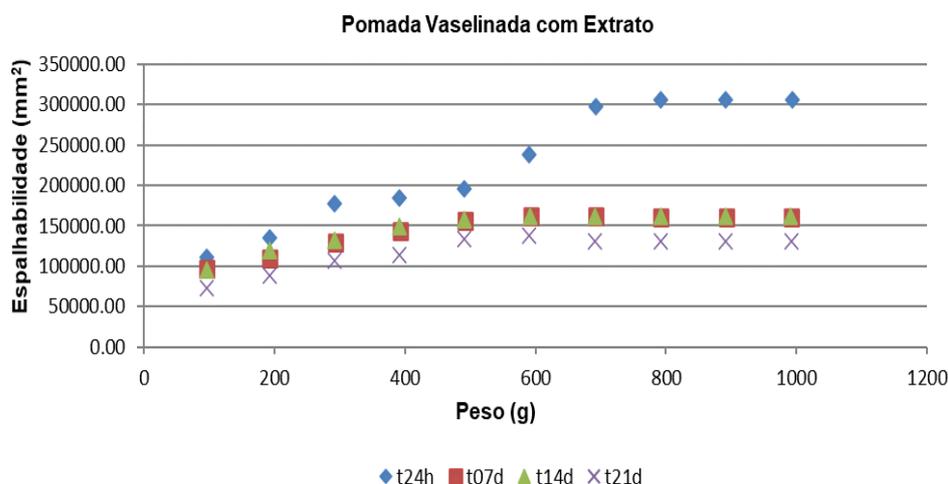


GRÁFICO 4: Espalhabilidade (mm²) versus peso das placas (g).

A espalhabilidade é uma das características importantes a se considerar para que um paciente tenha melhor adesão ao tratamento. Associada à outras análises permite comparar diferentes formulações. Assim, ao observar-se os **GRÁFICOS 1 e 2** percebe-se que a espalhabilidade da pomada iônica hidrofílica com o extrato é menor que o seu controle. Porém, nota-se também que durante o período do estudo a pomada iônica hidrofílica com o extrato manteve os seus valores próximos, principalmente no primeiro dia (t_{24h}) e último dia de estudo (t_{21d}), apresentando, então, resultados satisfatórios, e menor variação comparado ao controle.

Da mesma maneira, comparando os dados obtidos da pomada vaselinada com extrato (**GRÁFICO 4**) e seu controle (**GRÁFICO 3**), percebe-se que a espalhabilidade da pomada vaselinada com extrato é menor que seu controle. Por outro lado, constata-se que ocorreu uma diminuição na espalhabilidade durante o estudo, comparando os dados iniciais (t_{24h}) com os finais (t_{21d}), observando-se a relação entre o armazenamento e a redução dos valores de espalhabilidade.

A espalhabilidade pode ser definida como a competência da formulação de se espalhar sob uma superfície com aplicação de uma força. É um fator essencial para as formulações farmacêuticas de uso tópico, estando relacionada com a aplicação no local de ação^[22]. Bons resultados para essa análise levam a uma melhor aceitação pelo consumidor, visto que, será mais fácil a aplicação do produto na pele lesionada^[31].

Diante disto, analisando-se os resultados obtidos para a espalhabilidade das formulações percebe-se que a pomada iônica hidrofílica com extrato apresenta um resultado melhor para a espalhabilidade do que a pomada vaselinada com extrato.

Conclusão

A obtenção do extrato bruto se deu de forma positiva, assim como a identificação dos metabólitos secundários, os quais já eram esperados, conferindo então, diversas ações farmacológicas ao extrato.

Frente aos resultados obtidos nas análises de estabilidade percebe-se, que a pomada vaselinada com extrato bruto de *T. catharinensis* apresentou pequenas alterações na estabilidade física, como uma pequena perda na sua consistência, leve separação de fases no teste de centrifugação, mostrando que é necessário se repensar na formulação, não sendo promissora para continuação de estudos.

Por outro lado, a pomada iônica hidrofílica com extrato bruto de *T. catharinensis* apresentou bons resultados nos estudos de estabilidade, visto que, as características organolépticas permaneceram dentro do aceitável para as condições do teste; não houve separação de fases no teste de centrifugação (ciclo gelo-degelo); os valores de pH são compatíveis com o pH cutâneo; na análise granulométrica observou-se uma pequena variação, com uma tendência ao aumento do diâmetro das partículas. A análise da espalhabilidade foi considerada satisfatória. Sendo assim, apresenta-se como uma fórmula promissora para novos estudos, podendo se repensar em ajustes nas quantidades de alguns componentes da formulação. Do mesmo modo, se torna promissora por suas diversas atividades terapêuticas, uma vez que é rica em metabólitos secundários com propriedades cicatrizantes, o que permite sua utilização em feridas diabéticas não cicatrizadas.

Fontes de Financiamento

Nenhuma.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Ao Professor Renato Zacchia pela identificação botânica da espécie.

Colaboradores

Concepção do estudo: CPK; MP

Curadoria dos dados: CPK; MP

Coleta de dados: TS; MSG

Análise dos dados: CPK; TS; MP

Redação do manuscrito original: TS, CPK; MSG

Redação da revisão e edição: MP; CPK.

Referências

1. Bassani VL, Gonzáles OG, Petrovick PR. Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Fitoterápicos. **Rev Fitos**. 2005; 1(1): 14-7. [acesso em: 18 out. 2021]. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2005.15>] [<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/15>].
2. Bott RF. **Influência do processo de obtenção, condições de armazenamento e propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais**. Ribeirão Preto; 2008. Tese de Doutorado [Ciências Farmacêuticas] - Universidade de São Paulo, USP. Ribeirão Preto; 2008. Disponível em: [<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-02102008-164411/publico/Simplificada.pdf>].
3. Boligon AA, Piana M, Schawnz TG, Pereira RP, Rocha JBT, Athayde ML. Chromatographic analysis and antioxidant capacity of *Tabernaemontana catharinensis*. **Nat Prod Commun**. 2014; 9:. [acesso em: 18 out. 2021]. ISBN: 1934578X1400900. [<https://doi.org/10.1177/1934578X1400900119>].

4. Boligon AA, Freitas RB de, Brum TC de, Piana M, Belke BV, Rocha JBT da R *et al*. Phytochemical constituents and *in vitro* antioxidant capacity of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **Free Radic Antioxid**. 2013; 3: 77-80. [acesso em: 18 out. 2021] [<https://www.antiox.org/index.php/fra/article/view/192>]
5. Moreski DB, Bueno FG, Leite-Mello EVS. Ação cicatrizante de plantas medicinais: um estudo de revisão. **Arq Ciênc saúde UNIPAR**. 2018; 22. [acesso em: 18 out. 2021] [<https://doi.org/10.25110/arqsaude.v22i1.2018.6300>].
6. Janning D, Albuquerque CAC, Barauna SC. Avaliação preliminar do extrato hidroalcoólico de *Tabernaemontana catharinensis* no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos (*Rattus norvegicus*). **Rev Eletr Farm**. 2011; 8(3): 12. [acesso em: 18 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.5216/ref.v8i3.15803>].
7. Pascoa H. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsão à base de óleo de sucupira (*P. emarginatus* Vog. Fabaceae) e avaliação da atividade antiinflamatória tópica**. Goiânia; 2012. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Federal de Goiás, UFG. Goiânia; 2012. [<http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/7384>].
8. Silva SAM, Valarini MFC, Chorilli M, Venturini A, Leonardi GR. Atividade antioxidante do extrato seco de cacau orgânico (*Theobroma cacao*) - Estudo de estabilidade e teste de aceitação de cremes acrescidos deste extrato. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**. 2013; 34: 493-501. [acesso em: 18 out. 2021] [<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/133738/ISSN1808-4532-2013-34-04-493-501.pdf?sequence=1&isAllowed=y>].
9. Souza ABC, Frasson APZ. Influência do armazenamento na estabilidade de condicionadores capilares. **Rev Contexto Saúde** [Online]. 2013; 10: 51-8. [acesso em: 18 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.21527/2176-7114.2010.19.51-58>].
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 52p. 1ª ed. (Série Qualidade em Cosméticos; v. 1). Brasília: ANVISA; 2004. ISBN 85-88233-15-0. Disponível em: [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf>].
11. Leonardi GR, Chorilli M. **Dermofarmácia: Bases dermocosméticas, microemulsões & lipossomas**. 112p. São Paulo: RX Editora; 2008. ISBN: 8588682052.
12. Ubaid M, Ilyas S, Mir S, Khan AK, Rashid R, Khan MZU *et al*. Formulation and *in vitro* evaluation of carbopol 934-based modified clotrimazole gel for topical application. **An Acad Bras Ciênc**. 2016; 88(4): 2303-17. [acesso em: 18 out. 2021]. [<https://doi.org/10.1590/0001-3765201620160162>].
13. Costa AF. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2002. ISBN: 9789723101409.
14. Alves FS. **Estudo fitoquímico e avaliação de toxicidade dos extratos de *Furcraea cubensis* frente a *Artemia salina* Leach**. João Pessoa; 2017. Trabalho de Conclusão de Curso [Departamento de Química] - Universidade Federal da Paraíba, UFPB. João Pessoa. 2017. [<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/15946>].
15. Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. **Formulário Médico Farmacêutico**. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. ISBN: 9788574541099.
16. Camponogara C, Casoti R, Brusco I, Piana M, Boligon AA, Cabrini DA *et al*. *Tabernaemontana catharinensis* leaves effectively reduce the irritant contact dermatitis by glucocorticoid receptor-dependent pathway in mice. **Biomed Pharmacother**. 2019; 109: 646-57. [acesso em: 18 out. 2021]. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.132>].

17. Friedrich M, Primo FT, Funck JAB, Laporta LV, Alves MP, Bittencourt CF *et al*. Avaliação da estabilidade físico-química de creme não iônico inscrito no Formulário Nacional. **Lat Am J Pharm**. 2007; 26(4): 558. [acesso em: 18 out. 2021]. [http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/4/LAJOP_26_4_2_2_5423D7P136.pdf].
18. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. vol. 2. 6ª ed. Brasília: 2019. Disponível em: [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7989json-file-1>].
19. Pasqualoto KFM, Funck JAB, Silva FEB, Kratz CP. Utilização de probitos como instrumento estatístico simples à avaliação da distribuição de tamanho de partículas de dois tipos de celulose microcristalina. **Rev Bras Farm** [Impresso]. 2005; 86: 31-4.
20. Sinko PJ. **Micrométrica. Martin físico-farmácia e ciências farmacêuticas**. 5ª ed., Porto Alegre: Artmed; 2008, 810 p. ISBN: 9788536313290.
21. Alves MP, Funck JAB, Bittencourt CF, Silva MAS. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de bases dermatológicas não iônicas para incorporação de fármacos. **Rev Pharm Tech** [Impresso] 1999; 3: 40-5.
22. Borghetti GS, Knorst MT. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Rev Bras Ciênc Farm**. 2006; 42(4): 531-7. [acesso em: 18 out. 2021]. [<https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000400008>].
23. Boligon AA, Piana M, Kubiça TF, Mario DN, Dalmolin TV, Bonez PC *et al*. HPLC analysis and antimicrobial, antimycobacterial and antiviral activities of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **J Appl Biomed**. 2015; 13(1): 7-18. [acesso em 18 out. 2021]. [<https://doi.org/10.1016/j.jab.2014.01.004>].
24. Camponogara C, Casoti R, Brusco I, Piana M, Boligon AA, Cabrini DA *et al*. *Tabernaemontana catharinensis* leaves exhibit topical anti-inflammatory activity without causing toxicity. **J Ethnopharmacol**. 2019; 231: 205-16. [acesso em 18 out. 2021]. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.021>].
25. Bueno MJA. **Manual de plantas medicinais e fitoterápicos utilizados na cicatrização de feridas**. Pouso Alegre; 2016. Dissertação de Mestrado Profissional [Ciências Aplicadas à Saúde] - UNIVÁS. Disponível em: [https://www.univas.edu.br/Egressos_Web/26.pdf].
26. Macedo JL, Pereira IC, Oliveira ASSS, Magalhães MJS. Eficácia da fitoterapia no processo de cicatrização tecidual de pacientes com diagnóstico de *Diabetes mellitus*. **ReOnFacema**. 2017; 3: 396-400. [acesso em 18 out. 2021]. [<https://www.facema.edu.br/ojs/index.php/ReOnFacema/article/view/182/85>].
27. Schenkel EP, Gosmann G, Athayde ML. Saponinas. In: Simões CMO *et al*. (Orgs.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6ª ed., Porto Alegre: Editora UFRGS; Florianópolis: Editora UFSC; 2007, p. 711-40.
28. Firmino CR, da Costa MC, Andreia ALB, Soares VCG. Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de Jundiá-SP. **Rev Multidisc Saúde**. 2011; 3: 2-14. [acesso em: 18 out. 2021]. [<https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/921>].
29. Rasche WD. **Formulação e análise de gel-creme hidratante facial**. Lajeado; 2014. Trabalho de Conclusão de Curso [Curso Técnico em Química] - Centro Universitário UNIVATES. Lajeado. 2014. Disponível em: [https://www.univates.br/tecnicos/media/artigos/Willian_Rasche.pdf].
30. Melo MO de, Campos PMM. Função de barreira da pele e pH Cutâneo. **Cosm Toiletr (Brasil)**. 2016; 28: 34-8. [acesso em: 18 out. 2021]. Disponível em: [https://cosmeticsonline.com.br/ct/painel/class/artigos/uploads/84b9a-CT283_DIGITALFINAL.pdf].
31. Souza J, Silva DM, Simonetti E, Kauffmann C, Castro LC. O uso de micro-ondas no preparo de emulsão e influência na estabilidade. **Rev Cienc Farm Basica Apl**. 2013; 34: 34-40. [acesso em: 18 out. 2021]. Disponível em: [<http://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/201>].

Histórico do artigo | Submissão: 27/09/2021 | **Aceite:** 11/08/2022 | **Publicação:** 30/06/2023

Como citar este artigo: Schröder T, Goldschmidt MS, Piana M, Kratz CP. Desenvolvimento de formulações de uso tópico contendo extrato bruto de *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (Apocynaceae). **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 183-199. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1343>>. 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.





Produção de biomassa e dos óleos voláteis de *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira) em função da adubação e da sazonalidade

Biomass and volatile oil production of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) under different fertilizations and seasonality

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1450>

Sussa, Fábio Vitório^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0003-1222-8910>

Furlan, Marcos Roberto²

 <https://orcid.org/0000-0002-8853-6736>

Silva, Paulo Sergio Cardoso¹

 <https://orcid.org/0000-0002-9351-9201>

¹Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), Centro do Reator de Pesquisas, Av. Lineu Prestes, 2242, Butantã, CEP 05508-000, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de Taubaté, Departamento de Ciências Agrárias. Pró Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação. Rua Visconde do Rio Branco, 210, Centro, CEP 12020-040, - Taubaté, SP, Brasil.

*Correspondência: fvsussa@gmail.com.

Resumo

O estudo sobre adubação e a sazonalidade faz-se necessário, pois podem influenciar na produção de biomassa e na qualidade e quantidade dos óleos voláteis produzidos por plantas medicinais. A pesquisa teve como objetivo identificar o manejo agrícola e época no ano apropriados para a colheita com melhor qualidade dos óleos voláteis de *Melissa officinalis* submetida ao delineamento experimental inteiramente casualizado (DIC), sendo adubações orgânica e convencional, cultivo controle, com e sem adição micronutrientes e colheitas no outono, inverno, primavera e verão. Os óleos voláteis foram extraídos das folhas de erva-cidreira por hidrodestilação e determinados por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (GC-MS). A produção de biomassa foi maior no manejo orgânico nas primeiras colheitas (outono e inverno). O rendimento do óleo essencial (0,02%) não foi influenciado pelo manejo agrícola, entretanto apresentou menor rendimento no inverno (0,003%). A adubação convencional favoreceu a produção dos constituintes majoritários neral (33,9–37,5%) e geranial (54,1–59,3%) nas colheitas do outono, da primavera e do verão. Este trabalho contribui para ampliar o conhecimento do cultivo da espécie e para a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, voltadas à implementação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde.

Palavras-chave: *Melissa officinalis*. Biomassa. Adubação. Sazonalidade. Óleo essencial. GC/MS.

Abstract

Fertilization and seasonality study are necessary because they can influence the biomass production and the volatile oils quality of medicinal herbs. The work aimed to identify the agriculture management and seasonality appropriate for the lemon balm harvest with the best volatile oils quality submitted under the experimental design completely randomized (CRD), with organic and conventional fertilization, control cultivation with and without microelements and four harvests (autumn, winter, spring, and summer). Volatile oil was extracted from *Melissa officinalis* leaves by hidrodistillation method and analyzed by gas chromatography coupled to a mass spectrometer (GC-MS). Biomass production was higher in fertilized treatments and showed higher growth in organic management in the first harvest (autumn and winter). The agriculture management did not influence the oil production yield (0.02%), however it presented smaller amount in the winter (0.003%). Conventional fertilization favors the neral (33.9–37.5%) and geranial (54.1–59.3%) production in the autumn, spring, and summer seasons. In this sense, the data contribute to expand the knowledge of the lemon balm cultivation and to the National Policy on Integrative and Complementary Practices, aimed at the implementation of Phytotherapy in the Health System.

Keywords: *Melissa officinalis*. Biomass. Fertilization. Harvest seasonality. Essential oil. GC/MS.

Introdução

Para garantir o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos é importante promover pesquisas, regulamentar o cultivo, identificar princípios ativos, bem como, investigar a correlação entre os fatores que afetam a formação, o crescimento e as características medicinais das plantas^[1].

Melissa officinalis L. (Lamiaceae), conhecida popularmente como erva-cidreira ou melissa, é de origem asiática e europeia, e cultivada em quase todo o Brasil^[2]. É uma espécie regulamentada junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e em consequência disso, passa a ter sua demanda bastante aumentada^[3]. A obtenção dessa planta adquire então uma grande importância, uma vez que haverá a necessidade de aumentar sua produção. A própria Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) já indicava essa necessidade com o estabelecimento de diretrizes voltadas à parte agrônômica das plantas medicinais.

Popularmente é utilizada para problemas respiratórios, cardiotônicos, antidepressivo, controlar doenças do sistema nervoso central e mental, como estresse, insônia e ansiedade^[2,4,5]. Estes últimos aumentaram consideravelmente nos últimos anos, tornando-se doenças prevalentes que afetam uma grande porcentagem da população^[6], a qual tem cada vez mais recorrido a plantas medicinais disponível que pode executar a mesma ação terapêutica com menos efeitos colaterais, dependência ou tolerância do que os medicamentos sintéticos^[7].

O cultivo de melissa tem crescido em importância econômica no setor produtivo de plantas medicinais, devido ao elevado valor econômico que seus óleos voláteis têm alcançado no mercado, principalmente pelo baixo teor de princípios ativos^[8]. Estudos evidenciam a presença de óleos voláteis ricos em citral (neral e geranial), os quais são na maioria das vezes responsáveis pelos efeitos sedativos^[8], como citronelal e geraniol, além de mucilagens, taninos, saponinas, os quais são utilizados para produção de medicamentos, cosméticos, aromatizantes na culinária e em licores^[9-12].

As condições de solo, clima, origem geográfica, época de colheita, adubação e horário de colheita podem afetar consideravelmente a produção e a qualidade dos óleos voláteis^[7,13,14]. Experimentos têm demonstrado que a adubação, a sazonalidade, a irradiação, o sombreamento e o espaçamento podem influenciar no rendimento da biomassa e na qualidade dos óleos voláteis em plantas aromáticas^[2,15-24].

Neste sentido, visando aumentar o conhecimento agrônomo da espécie *M. officinalis* e contribuir com as discussões das Políticas Nacionais de implantação de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, voltadas à implementação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde, o objetivo desse trabalho foi avaliar o manejo e a época do ano apropriados para a colheita com melhor qualidade dos óleos voláteis. Para essa avaliação foi necessário analisar a produção de biomassa, o rendimento do óleo volátil e o teor dos constituintes majoritários de *Melissa officinalis* em função do manejo e da sazonalidade.

Material e Métodos

As mudas de melissa foram obtidas a partir da propagação por sementes comerciais. A produção das mudas foi conduzida em uma estufa, na Fazenda Experimental da Faculdade Integrada Cantareira – FIC, na Serra da Cantareira, Mairiporã, SP. As mudas foram produzidas e condicionadas em bandejas de poliestireno expandido de 200 células, preenchidas com substratos comerciais Biomix® (orgânico) e Tropstrato® (convencional). As mudas permaneceram em estufa por 60 dias após a semeadura e então foram transplantadas para vasos plásticos com capacidade de 0,1 m³ de solo e área de 0,5 m². O espaçamento utilizado foi de 22,5 cm entre plantas. Em cada vaso foram plantadas três mudas em uma linha central com 90 cm de comprimento (**FIGURA 1**).

FIGURA 1: Produção das mudas e transplante.



Legenda: propagação das sementes em substrato convencional (a) e orgânico (b); mudas de erva-cidreira (c); transplante para os vasos plásticos (d) (Fotos: Autores).

Os experimentos foram conduzidos de janeiro de 2013 a janeiro de 2014 numa área da Escola Municipal de Jardinagem (23°35'S, 46°39'O) do Departamento de Educação Ambiental e Cultura de Paz e da Universidade Aberta do Meio Ambiente e Cultura de Paz (DEA/UMAPAZ) que está localizada no Parque Ibirapuera, em São Paulo, SP (**FIGURA 2**).

FIGURA 2: Vista aérea do local do experimento.



Fonte: Google Earth, em 04/03/2022.

A amostragem de solo foi realizada antes da instalação dos experimentos na faixa de 0 a 20 cm de profundidade, segundo metodologia da Embrapa^[25]. A amostra coletada foi encaminhada para análises no laboratório do Centro de Apoio Tecnológico Cantareira – CEATEC, cujas análises granulométricas e químicas encontram-se na **TABELA 1**.

TABELA 1: Granulometria e características químicas do solo.

| Granulometria | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| argila | silte | areia total | areia grossa | | areia fina | | |
| -----g kg ⁻¹ ----- | | | | | | | |
| 473 | 236 | 256 | 125 | | 134 | | |
| Características químicas | | | | | | | |
| pH ⁽¹⁾ | MO ⁽²⁾ | H + Al ⁽³⁾ | K ⁺ | Ca ⁺² | Mg ⁺² | SB ⁽⁴⁾ | CTC ⁽⁵⁾ |
| CaCl ₂ | g dm ⁻³ | -----mmolc dm ⁻³ ----- | | | | | |
| 7,4 | 15 | 15 | 3,5 | 64 | 8 | 76 | 91 |
| P | S | B | Cu ⁺² | Fe ⁺² | Mn ⁺² | Zn ⁺² | V ⁽⁶⁾ |
| -----mg dm ⁻³ ----- | | | | | | | % |
| 1 | 30 | 0,1 | 0,1 | 8 | 1 | 2,1 | 83 |

Legenda: ⁽¹⁾Acidez ativa. ⁽²⁾Matéria orgânica. ⁽³⁾Acidez potencial. ⁽⁴⁾Soma de bases. ⁽⁵⁾Capacidade de troca catiônica efetiva. ⁽⁶⁾Saturação por bases.

A recomendação de adubação foi feita com base na análise do solo, utilizando o programa para Cálculo de Equilíbrio de Base e os nutrientes foram adequados na faixa mínima segundo Albrecht^[26]. Como não existe recomendação de adubação para o cultivo de *Melissa officinalis* para o Estado de São Paulo, o modelo de recomendação seguiu os padrões do Boletim Técnico 100 do Instituto Agrônomo de Campinas (IAC) para o cultivo da hortelã^[27]. A melissa e a hortelã pertencem à mesma família, Lamiaceae, são perenes, herbáceas, possuem alturas semelhantes, se destacam na produção de óleos essenciais e não florescimento nas condições climáticas do Brasil, apresentam espaçamento semelhante e produção de biomassa. Além dessas características, possui aplicação no tratamento da ansiedade^[28,29].

O modelo experimental utilizado foi em canteiros com delineamento inteiramente casualizados (DIC), segundo Costa^[30], em esquema fatorial 2 x 3 x 4, sendo duas adubações (orgânica e convencional), três sistema de cultivo (controle, com e sem adição dos micronutrientes B, Cu, Mn, Zn e Mo) e quatro épocas de colheita (outono, inverno, primavera e verão) com quatro repetições (**FIGURA 3**).

FIGURA 3: Disposição dos vasos plásticos no campo experimental.

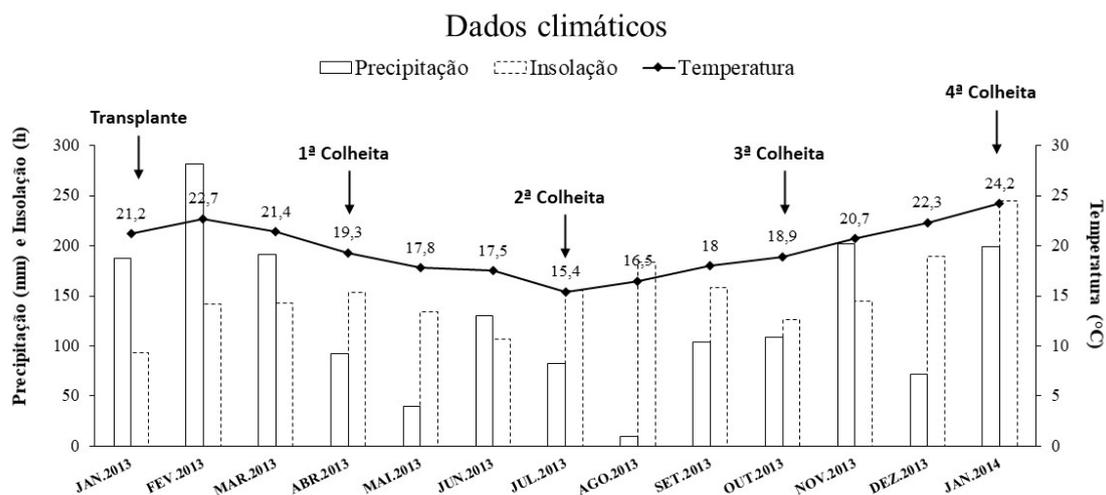


Fonte: autores.

Foram alocados nas parcelas: solo controle com as mudas do condicionamento orgânico e do condicionamento convencional (SL-1 e SL-2, respectivamente), solo com adubação orgânica (2 t ha⁻¹ de cama de frango/30 t ha⁻¹ de composto orgânico) com e sem adição de microelementos (SL-3 e SL-4) e solo com adubação convencional (30 t ha⁻¹ de NPK, 6:14:8/30 t ha⁻¹ de composto orgânico) com e sem adição microelementos (SL-5 e SL-6). As concentrações dos microelementos utilizadas nos experimentos foram: B (5,25 mg dm⁻³), Cu (7,5 mg dm⁻³), Mn (25 mg dm⁻³), Zn (9,5 mg dm⁻³) e Mo (0,125 mg dm⁻³).

A irrigação foi feita com aspersor giratório tipo espiga e a capina foi feita de forma manual sempre que necessária. As amostras foram coletadas cortadas a 10 cm do solo e colhidas às 17 horas. A primeira colheita foi realizada em abril de 2013 (outono), a segunda colheita em julho de 2013 (inverno), a terceira colheita em outubro de 2013 (primavera) e a quarta colheita em janeiro de 2014 (verão). Os dados médios de precipitação, temperatura e insolação durante os meses de estudo foram obtidos da Estação Meteorológica do Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas da USP – IAG/USP^[31,32] e estão apresentados na **FIGURA 4**.

FIGURA 4: Dados climáticos de precipitação e temperatura mensal média nos períodos de janeiro/2013 a janeiro/2014.



Fonte: autores, com os dados do IAG/USP.

Neste período de cultivo da espécie (2013-2014), pode-se observar nos primeiros trimestres que antecedem a primeira colheita valores médios de temperatura, precipitação e insolação de 21°C, 188 mm e 146 h, respectivamente. O trimestre seguinte que antecede a segunda colheita tivemos 17°C, 84 mm e 132 h; terceiro trimestre valores de 18°C, 74 mm e 156 h e último trimestre que antecede a quarta colheita valores de 22°C, 158 mm e 193 h (**FIGURA 4**).

Após a colheita, as amostras de melissa foram acondicionadas em sacos de papel e levadas para o laboratório para o cálculo de biomassa fresca total da parte aérea. Em seguida, as folhas foram separadas para a extração dos óleos voláteis, acondicionadas em sacos plásticos e armazenadas, sob refrigeração de aproximadamente -20°C^[7], para posterior extração dos seus óleos, através da técnica de hidrodestilação em aparelho tipo Clevenger modificado, segundo a Farmacopeia Brasileira^[33]. A exsiccata da espécie encontra-se depositada no Herbário Municipal de São Paulo sob numeração PMSP 15923.

Para a extração, foram utilizados em média 28,5 ± 10,7 g de folhas do sistema controle, 53,6 ± 11,6 g de folhas do sistema orgânico e 28,6 ± 12,3 g de folhas do sistema convencional. As folhas foram cortadas em pequenos pedaços e colocadas em balão de fundo redondo de capacidade de 1000 mL e foram adicionados 500 mL de água destilada. O período de extração foi de 4 horas após as primeiras gotas dos óleos voláteis condensarem. Ao final do processo, o óleo volátil foi coletado, acondicionado em "vial" de vidro e quantificado seu rendimento (R%), expresso em base úmida (biomassa fresca) considerando a relação entre a massa do óleo volátil (M_{OV}) e da biomassa fresca (M_{BF}), conforme fórmula $R\% = (M_{OV}/M_{BF}) \times 100$ ^[8,24] e mantido em freezer -15°C até a análise dos seus constituintes.

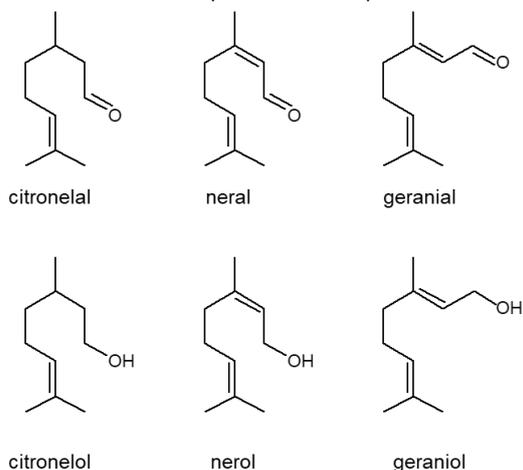
A análise qualitativa foi conduzida em cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (GC/MS, Shimadzu, QP-5000), dotado de coluna capilar de sílica fundida OV - 5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, Ohio Valley Specialty Chemical, Inc.), operando a 70 eV, hélio como gás de arraste (1,7 mL min⁻¹), com programa de temperatura: 60 a 120°C em 3°C min⁻¹. O óleo volátil foi diluído em hexano e foi injetado 1 µL de solução. Os compostos majoritários neral, geranial e citronelal foram identificados a partir da comparação dos tempos de retenção dos componentes das soluções padrão (citronelal e citral, 95% - Sigma Aldrich®) e os constituintes citronelol, nerol, e geraniol foram identificados por meio da análise comparativa de seus índices de retenção linear obtido por meio da injeção de uma mistura padrão de n-alcenos (C₇H₁₆C₄₀H₈₂ Sigma Aldrich®, 98%) e dados da literatura^[34-36].

Os resultados apresentados correspondem à média de quatro determinações para cada um dos seis tratamentos. Foram feitas análises de variância (com teste F), testes de média (*t-Student* e Tukey a 95% de confiança) e análises multivariadas (Análise de Agrupamento Hierárquico e Análise de Componente Principal). A fim de evitar interferências das unidades de medida nas análises de componentes principais e de agrupamento, os dados foram padronizados, obtendo-se média = 0 e variância = 1, segundo Arumungam^[37]. Para realização das análises estatísticas foi utilizado o software Statistica 7.0^[38] e para construção das estruturas químicas foi utilizado o software ACD/ChemSketch^[39].

Resultados e Discussão

Os compostos químicos estudados foram os aldeídos monoterpênicos (citronelal, neral e geranial) e os álcoois monoterpênicos (citronelol, nerol e geraniol) (**FIGURA 5**).

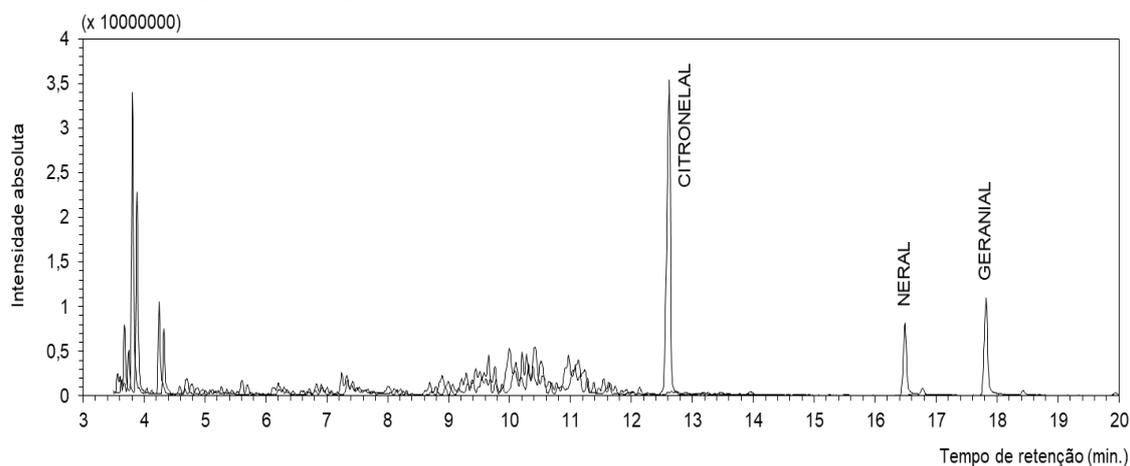
FIGURA 5: Estrutura química dos compostos estudados nos óleos voláteis de *Melissa officinalis*.



Fonte: Elaborado com auxílio do *ChemSketch Software*.

Na **FIGURA 6** está apresentada a sobreposição dos cromatogramas das soluções padrão, no qual se verifica um pico com tempo de retenção de 12,62 minutos para o padrão de citronelal; um pico com tempo de retenção de 16,49 minutos, correspondente ao neral; e outro pico com tempo de retenção de 17,82 minutos, correspondente ao geranial.

FIGURA 6: Cromatograma das soluções padrão de citronelal, neral e geranial.

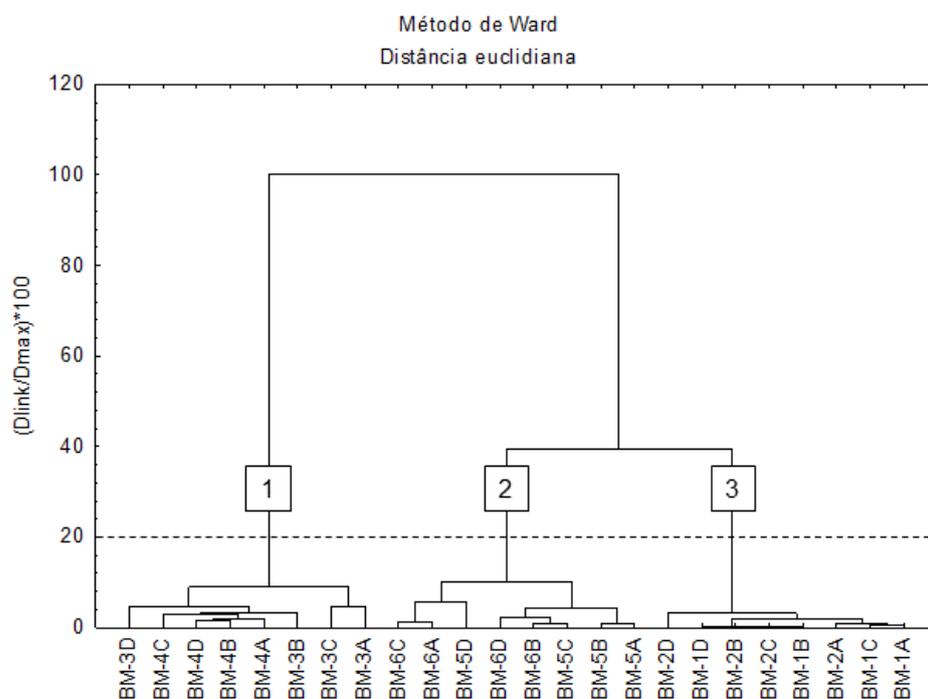


Fonte: autores.

A produção de biomassa, o teor dos compostos majoritários do óleo essencial e o rendimento do óleo essencial de melissa foram analisados em função da adubação e da sazonalidade.

Os resultados de biomassa (BM) em função do manejo agrícola foram submetidos à análise de agrupamento hierárquico (**FIGURA 7**). Atribuindo-se o valor 20 para a distância de ligação (Dlig) no dendrograma, foi possível identificar três grupos.

FIGURA 7: Dendrograma da classificação das amostras de planta em três grupos, em função da biomassa fresca total.

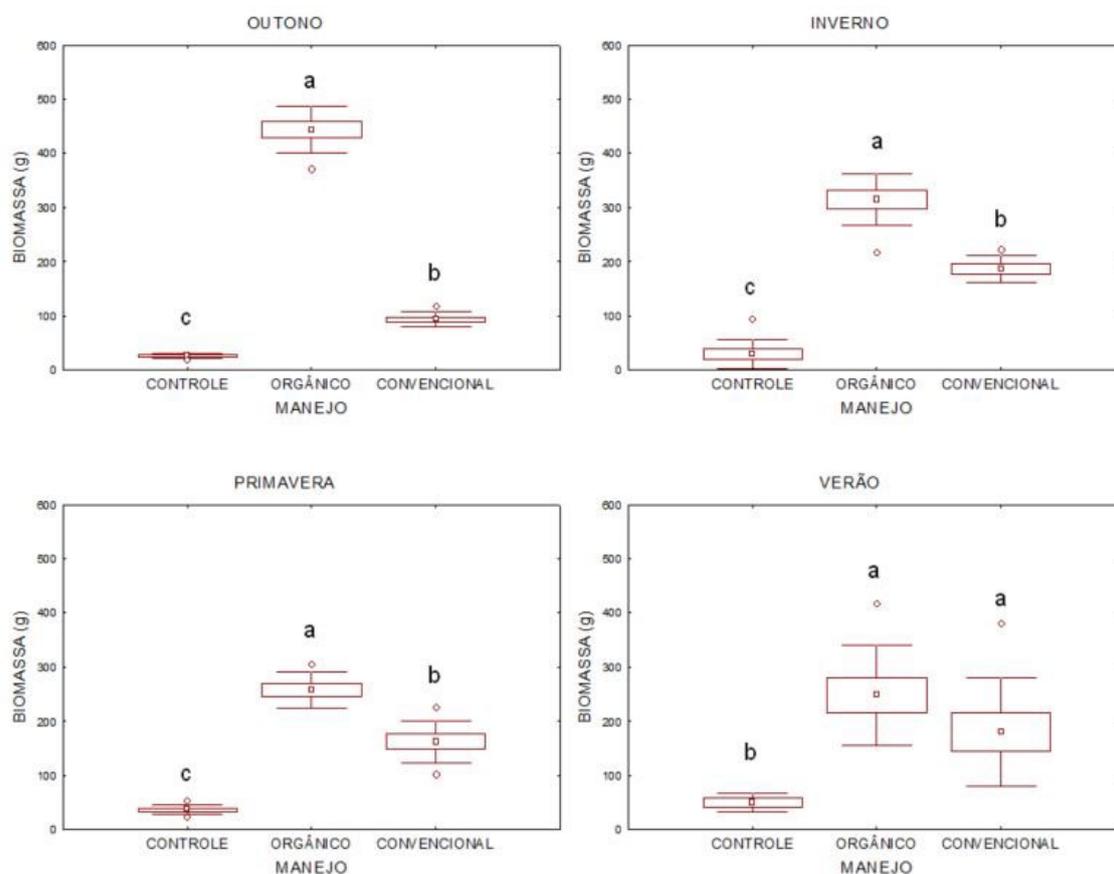


Legenda: O grupo 1 é formado pelas amostras coletadas no solo com adubação orgânica (BM-3 e BM-4), o grupo 2 é formado pelas amostras coletadas no solo com adubação convencional (BM-5 e BM-6) e o grupo 3 é formado pelas amostras coletadas no solo controle (BM-1 e BM-2). Comparando-se os resultados obtidos entre os tratamentos BM-1 e BM-2, BM-3 e BM-4, BM-5 e BM-6, foi observado de acordo com o teste *t*, que não existe diferença significativa ($p > 0,05$). Dessa forma, esses tratamentos foram renomeados como controle, orgânico e convencional, respectivamente.

Na **FIGURA 8** são apresentadas, em *Box-Plot*, as médias e amplitudes das biomassas frescas totais (em grama) de melissa submetidas aos diferentes manejos e épocas do ano. Observou-se que, as biomassas frescas dos manejos orgânico e convencional foram superiores ao controle para todas as épocas do ano coletadas. De acordo com a literatura [\[40,41\]](#), a aplicação de matéria orgânica aumenta a capacidade de retenção de água, promove à redução da densidade aparente, o aumento da porosidade total, forma agregados capazes de reduzir a erosão e aumenta a capacidade de absorção do solo.

Os resultados da análise de variância (ANOVA) e os valores médios estão apresentados na **TABELA 2**. Para os manejos aplicados foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$) para a biomassa, a qual apresentou maior produção média no manejo orgânico em relação ao manejo convencional. Estes resultados estão de acordo com trabalhos na literatura [\[16,42\]](#), que mostram que o cultivo de melissa apresentou bom desenvolvimento e produtividade em resposta à adubação orgânica em relação à adubação convencional.

FIGURA 8: Box-Plot representando a média e amplitude da biomassa fresca total (g) de *Melissa officinalis* submetida aos diferentes manejos e épocas do ano.



Legenda: ^{a,b,c}Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si a 0,05 de probabilidade, pelo teste de Tukey.

O rendimento médio para biomassa variou de 632,7 g m⁻² (adubação orgânica) para 310,7 g m⁻² (adubação convencional). Não há muitas pesquisas a respeito de cultivo orgânico de *Melissa officinalis*. De acordo com Seider-Lozykowska *et al.* [43], o rendimento de biomassa fresca variou de 449-2416 g m⁻². Zorovski [44] reportou o rendimento de biomassa fresca entre 918-989 g m⁻².

O manejo agrícola não influenciou nos rendimentos dos óleos voláteis extraídos. Resultados semelhantes foram apresentados por Sodré [20], no qual, o rendimento de óleo volátil não apresentou diferença significativa entre os sistemas adubados e os controles. O rendimento de óleo volátil encontrado no nosso estudo (0,02-0,04%) está de acordo com aqueles reportados na literatura [6,8,9,17,20,23,45,46]. Algumas espécies da família Lamiaceae apresentam variação nos rendimentos dos óleos voláteis, como o manjeriço, já outras espécies são indiferentes à adubação, como o tomilho. Esta divergência nas observações reflete a diversidade de fatores que influenciam o metabolismo vegetal, que é resultado da interação de fatores genéticos, bióticos e abióticos, podendo ainda, um fator prevalecer sobre o outro [48].

TABELA 2: Análise de variância, médias e coeficiente de variação (cv) nos diferentes manejos e épocas do ano.

| Fontes de variação | GL ¹ | Biomassa | Rendimento | Citronelal | Neral | Geranial | Citronelol | Nerol | Geraniol |
|------------------------------------|-----------------|---|-------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | | -----Quadrados médios----- | | | | | | | |
| Manejo | 2 | 160283* | 0,0001 ^{ns} | 809* | 51 ^{ns} | 120 ^{ns} | 848* | 2,8 ^{ns} | 25,5 ^{ns} |
| Sazonalidade | 3 | 2186 ^{ns} | 0,002* | 2514* | 1090* | 2140* | 1764* | 2,9 ^{ns} | 91,8* |
| Manejo x Sazonalidade ² | 5 | 8747* | 0,00008 ^{ns} | 255 ^{ns} | 112* | 247* | 796* | 1,8 ^{ns} | 26,0 ^{ns} |
| Manejos | | Médias (%), exceto biomassa (em g m ⁻²) | | | | | | | |
| Controle | | 60,9 ^b | 0,02 ^a | 19,9 ^a | 32,8 ^a | 48,5 ^a | 3,0 ^b | 1,8 ^a | 4,4 ^a |
| Orgânico | | 632,7 ^a | 0,02 ^a | 5,1 ^b | 33,8 ^a | 50,8 ^a | 17,5 ^a | 1,4 ^a | 4,4 ^a |
| Convencional | | 310,7 ^c | 0,02 ^a | 13,3 ^{ab} | 31,1 ^a | 53,9 ^a | 4,7 ^b | nd | 2,7 ^a |
| Sazonalidade | | | | | | | | | |
| Outono | | 374,9 ^a | 0,02 ^b | 1,7 ^b | 33,9 ^a | 55,5 ^a | 1,8 ^b | 0,8 ^a | 5,0 ^a |
| Inverno | | 353,6 ^a | 0,003 ^c | 32,3 ^a | 16,9 ^b | 30,9 ^b | 25,0 ^a | 4,4 ^a | 8,8 ^a |
| Primavera | | 304,2 ^a | 0,02 ^b | 8,9 ^b | 35,7 ^a | 54,1 ^a | 1,0 ^b | 1,4 ^a | 0,6 ^b |
| Verão | | 306,3 ^a | 0,04 ^a | 2,1 ^b | 37,5 ^a | 59,3 ^a | 0,4 ^b | 0,1 ^a | 1,2 ^b |
| Média | | 345,5 | 0,02 | 12,7 | 31,3 | 51,2 | 6,9 | 1,7 | 4,4 |
| cv | | 72352 | 0,0003 | 146 | 84 | 162 | 213 | 5 | 28 |
| Literatura | | 449-2416 [43,44] | 0,02-0,48 [6,8,9,17,20,23,45,46] | 2-40 [6,12,43,46] | 4-60 [6,43,47] | 6-45 [6,43,47] | 3,9-8,5 [43] | 0,53-4,39 [8] | 0,3-1,6 [43,47] |
| KI ^{lit.} | | | | 1153 | 1240 | 1270 | 1226 | 1228 | 1255 |
| KI ^{calc.} | | | | 1154 | 1250 | 1282 | 1224 | 1229 | 1260 |

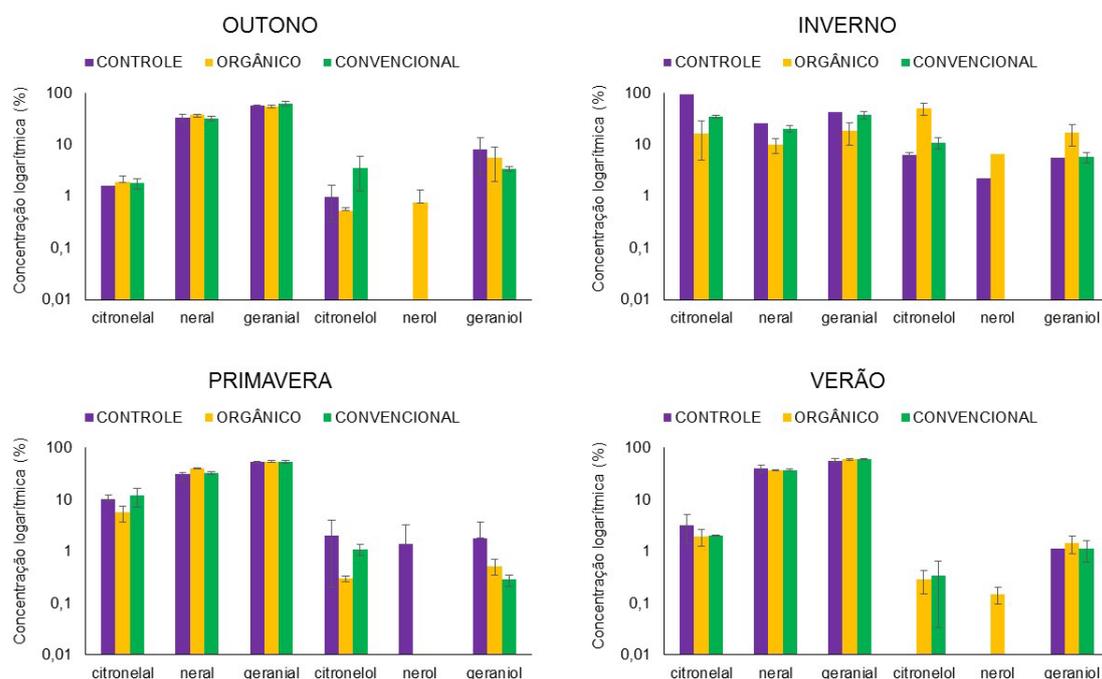
Legenda: *Significativo a 5%. ^{ns}não significativo. Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si, pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade. ¹Graus de liberdade. ²Interação manejo x sazonalidade. nd – não determinado. KI^{lit.} – Índice de Kovats na literatura, Adams [35]. KI^{calc.} – Índice de Kovats calculado.

Os teores dos constituintes neral, geranial, nerol e geraniol não apresentaram diferença significativa entres os manejos aplicados, por outro lado, o manejo orgânico apresentou a menor concentração de citronelal e a maior concentração de citronelol (p<0,05). Resultados semelhantes foram encontrados por Luz[16]. Os resultados dos teores médios dos constituintes citronelal, neral e geranial estão de acordo com a literatura[6,12,43,47].

A produção de biomassa não sofreu influência da sazonalidade. A sazonalidade influenciou de maneira significativa (p<0,05) o rendimento do óleo volátil e o teor de citronelal, neral, geranial, citronelol e geraniol. No inverno as amostras de melissa apresentaram os menores rendimentos (0,003%), concordando com os resultados de Silva[49] e que obteve rendimento insuficiente para a época do inverno. E no verão foram obtidos os maiores rendimentos (0,04%), valores próximos ao mínimo de teor de óleo volátil, que deve ser 0,05% para a espécie[6]. Seider-Lozykowska et al.[46] reportaram que o aumento da temperatura média influenciou positivamente no rendimento do óleo volátil. Maiores e menores temperaturas médias foram observadas nas 4^a e 2^a colheitas, respectivamente (FIGURA 4).

Efeito da sazonalidade sobre os óleos voláteis de melissa também foram ilustrados (**FIGURA 9**).

FIGURA 9: Efeito da sazonalidade sobre os óleos voláteis de *Melissa officinalis* L.



As colheitas no outono, primavera e verão proporcionaram ganho nos teores dos constituintes majoritários (neral e o geranial) e menores teores dos constituintes citronelol, nerol e geraniol. Fator importante ao se considerar um óleo comercial, cuja a exigência seja apresentar em sua composição química neral, geranial e citronelal como majoritários, e preferencialmente, a ausência de alcoóis terpênicos, tais com citronelol, nerol e geraniol^[11]. No entanto, na colheita do inverno houve diminuição no teor de neral e geranial, e aumento de citronelal, citronelol, nerol e geraniol. Estes resultados estão de acordo com Luz^[16], Silva^[49] e Furlan^[50]. Seider-Lozykowska *et al.*^[46] reportaram que o aumento da insolação afetou positivamente a concentração de citral. Maiores insolações médias foram observadas nas 1^a, 3^a e 4^a colheitas (**FIGURA 4**).

As interações entre os fatores manejo x sazonalidade e as variáveis biomassa, neral, geranial e citronelol são ilustradas na **FIGURA 10**.

A produção de biomassa foi maior no tratamento orgânico e menor no convencional na colheita do outono. O manejo orgânico apresentou menores teores de neral e geranial e maiores teores de citronelol, na colheita do inverno.

Os dados obtidos foram submetidos à análise de componente principal (PCA). Observa-se na **FIGURA 11**, que as duas primeiras componentes, PC1 e PC2, permitiram uma explicação de 52%.

FIGURA 10: Gráficos de efeitos de interações do manejo e da sazonalidade.

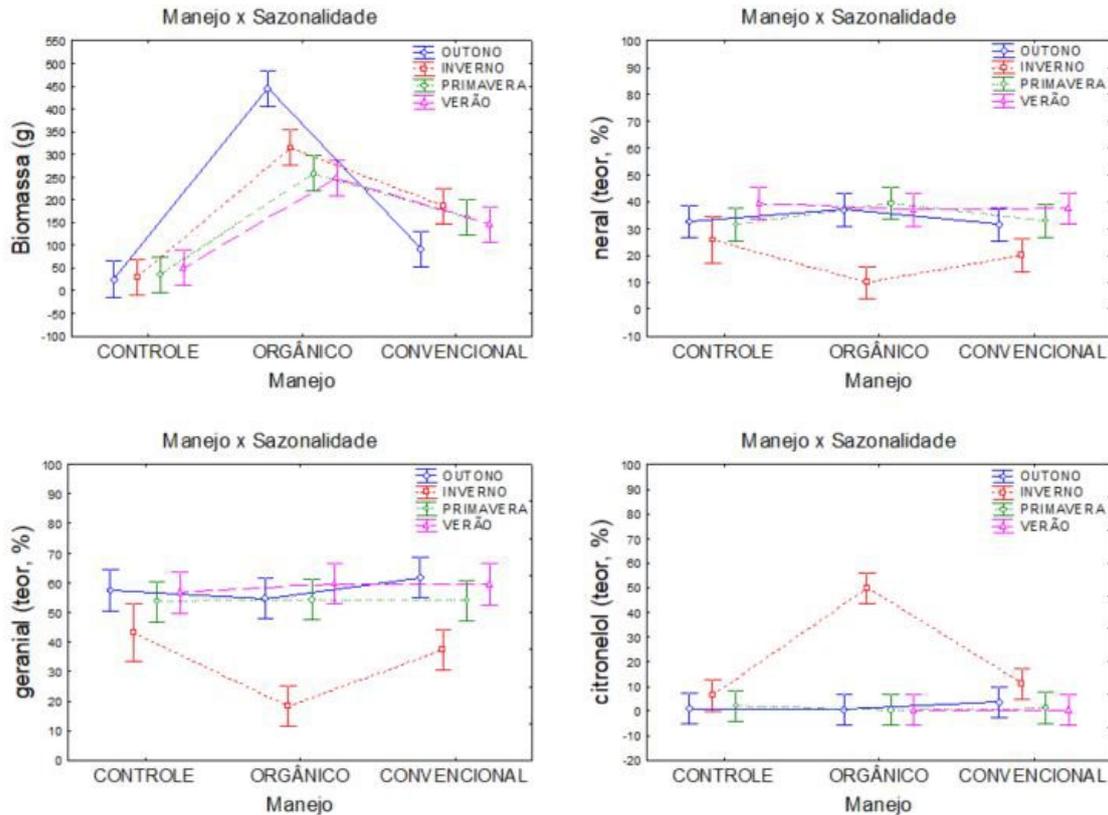
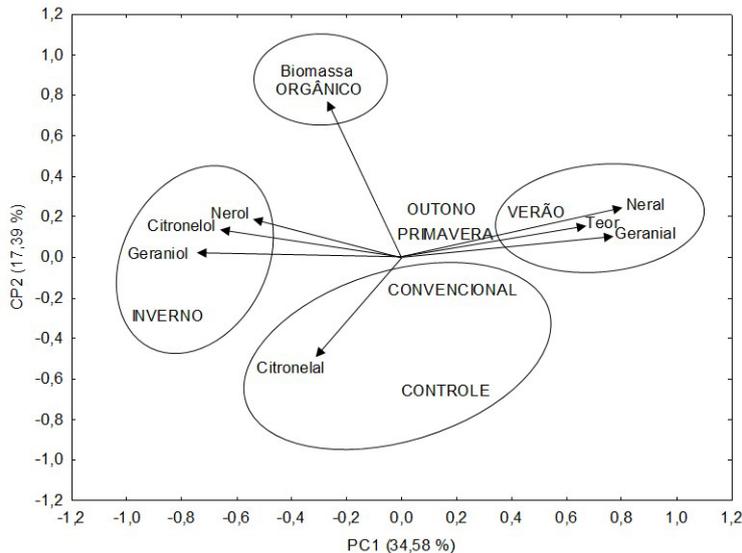


FIGURA 11: Gráfico bidimensional PC1 x PC2 dos loading para os efeitos do manejo agrícola e da sazonalidade sobre a biomassa e os óleos voláteis de melissa.

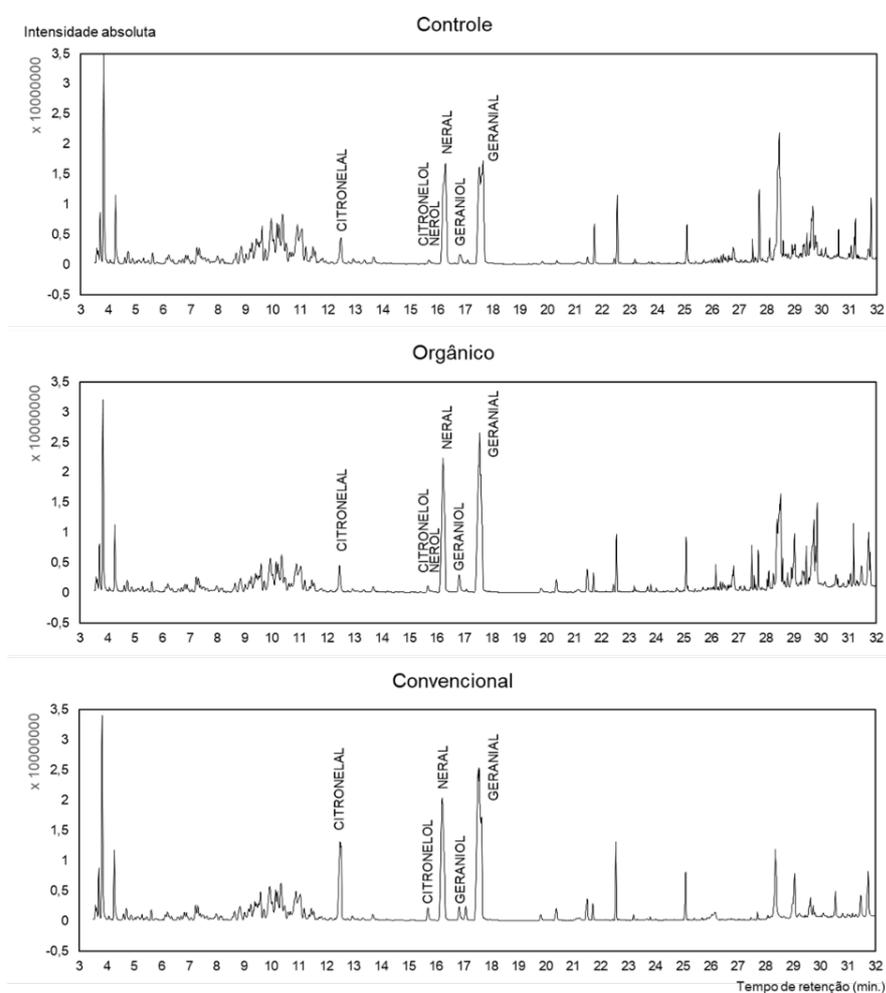


A PC1 explica 34,58% da variância dos dados e a análise conjunta permite inferir que os compostos majoritários neral e geranial, e o teor do óleo volátil estão melhores correlacionados possuindo valores acima de 0,7. Há uma pequena correlação de 0,5 para a época do verão. No verão houve um aumento, em média, no rendimento do óleo volátil. Por outro lado, estes compostos estão inversamente correlacionados

com o inverno e com o manejo orgânico, os quais apresentaram as menores concentrações, conforme visto na **FIGURA 10**. Os compostos citronelol, nerol, geraniol e a época do inverno estão mais bem correlacionados com valores acima de 0,6 e há uma pequena correlação de 0,3 com o manejo orgânico. Observou-se que no inverno houve aumento na produção dos compostos citronelol e geraniol; e o composto citronelol apresentou produção, em média, maior no manejo orgânico. A PC2 explica 17,39% da variância dos dados e pode-se observar que o manejo orgânico está correlacionado diretamente com a produção de biomassa (0,9) e inversamente com a produção de citronelal (-0,6). Este composto apresentou, em média, maiores concentrações no manejo controle e convencional e menor concentração no manejo orgânico. Análise de Componente Principal (PCA) também indicou relação entre diferentes fertilizações em *Lippia organoides*^[51] e *Dracocephalum moldávica*^[52] e a sazonalidade em *Rosmarinus officinalis*^[53] e os compostos do óleo volátil.

Os cromatogramas dos óleos voláteis de melissa em função do sistema controle, orgânico e convencional estão apresentados na **FIGURA 12**.

FIGURA 12: Cromatogramas dos óleos voláteis de *Melissa officinalis* via CG-MS em função do manejo agrícola.



Fonte: Elaborado pelos autores com os dados do GC/MS.

Conclusão

O cultivo de *Melissa officinalis* responde à adubação orgânica com esterco aviário e à adubação convencional para a produção de biomassa. A adubação convencional apresentou-se mais apropriada para produção dos constituintes majoritários citronelal, neral e geranial no óleo volátil de melissa quando cultivadas nas épocas do outono, da primavera e do verão. No entanto, sob a perspectiva de implementação da Fitoterapia no SUS, há necessidade de se expandir os estudos, envolvendo maior número de coletas, extrações, umidade relativa, regime de ventos, horário de colheita, espessura da folha e, ainda, a localização dos óleos voláteis em diferentes órgãos da mesma planta.

Fontes de Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processo nº 141977/2012-4).

Conflito de Interesses

Todos os autores certificam que não há afiliações ou envolvimento em qualquer organização ou entidade com qualquer interesse financeiro ou não financeiro no assunto ou materiais discutidos neste artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento desta pesquisa e ao IPEN-CNEN/SP. Ao Prof. Marcos Victorino, aos colaboradores do Herbário Municipal de São Paulo, da Escola de Jardinagem e da Secretaria do Verde e do Meio Ambiente pelo suporte com nosso estudo.

Colaboradores

Concepção do estudo: FVS; PSCS

Curadoria dos dados: FVS; MRF; PSCS

Coleta de dados: FVS

Análise dos dados: FVS; MRF; PSCS

Redação do manuscrito original: FVS

Redação da revisão e edição: MRF; PSCS.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília; 2009. ISBN: 978-85-334-1597-3. Disponível em: [\[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf\]](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf). [acesso em: 23 mar. 2022].
2. Miraj S, Kopaei R, Kiani S. *Melissa officinalis* L.: a review study with an antioxidant prospective. **J Evid Based Compl Altern Med**. 2017; 22(3): 385-394 [\[https://doi.org/10.1177/2156587216663433\]](https://doi.org/10.1177/2156587216663433).

3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **RDC nº 10**, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. D.O.U - Diário Oficial da União, Brasília, 10 mar. 2010; Seção 1, p.52-59. [https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html].
4. Sodré ACB, Luz JMQ, Haber LL, Marques MOM, Rodrigues CR, Blank AF. Organic and mineral fertilization and chemical composition of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil. **Braz J Pharmacogn.** 2011; 22(1): 40-44. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000186>].
5. Katar D, Katar N, Aydin D. Determination of yield and essential oil composition of different lemon balm (*Melissa officinalis* L.) genotypes. **Turk J Field Crops.** 2021; 26(2): 210-217. [<https://doi.org/10.17557/tjfc.1036637>].
6. Petenatti ME, Petenatti EM, del Vitto LA, Téves MR, Caffini NO, Marchevsky EJ, *et al.* Evaluation of macro and microminerals in crude drugs and infusions of five herbs widely used as sedatives. **Braz J Pharmacogn.** 2011; 21(6): 1144-1149. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000129>].
7. Pandey AK, Savita. Harvesting and post-harvest processing of medicinal plants: Problems and prospects. **Pharma Innovation.** 2017; 6(12): 229-235. [<https://www.thepharmajournal.com/archives/2017/vol6issue12/PartD/6-11-73-833.pdf>]. [acesso em: 25 mar. 2022].
8. Silva TC, Bertolucci SKV, Carvalho AA, Tostes WN, Alvarenga ICA, Pacheco FV *et al.* Macroelement omission in hydroponic systems changes plant growth and chemical composition of *Melissa officinalis* L. essential oil. **Jarmap.** 2021; 24(12): 100297. [<https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2021.100297>].
9. Özyigit Y, Uçar E, Tütüncü B, İndibi I, Turgut K. The Effect of Different Nitrogen Doses on Yield and Some Yield Components of *Melissa officinalis* subsp. L. *altissima* (Sibth. et Smith) Arcang. **Turk L Agric Res.** 2016; 3(2): 139-144. [<https://www.researchgate.net/publication/316258531>].
10. Salamon I, Kryvtsova MV, Trush KI, Fandalyuk AI, Spivak MJ. Agro-ecological cultivation, secondary metabolite characteristics and microbiological tests of lemon balm (*Melissa officinalis*) - the variety Citronella. **Regulat Machan Biosyst.** 2019; 10(2): 264-268. [<https://doi.org/10.15421/021940>].
11. Blank AF, Fontes SM, Oliveira AS, Mendonça MC, Silva-Mann R, Arrigoni-Blank MF. Produção de mudas, altura e intervalo de corte em melissa. **Hortic Bras.** 2005; 23(3): 780-784. [<https://doi.org/10.1590/S0102-05362005000300018>].
12. García-Risco MR, Mouhid L, Salas-Pérez L, López-Padilla A, Santoyo S, Jaime L *et al.* Biological Activities of Asteraceae (*Achillea millefolium* and *Calendula officinalis*) and Lamiaceae (*Melissa officinalis* and *Origanum majorana*) Plant Extracts. **Plant Foods Hum Nutr.** 2017; 72: 96-102. [<https://doi.org/10.1007/s11130-016-0596-8>].
13. Sales JF, Pinto JEBP, Botrel PP, Silva FG, Correa RM, de Carvalho JG. Acúmulo de massa, teor foliar de nutrientes e rendimento de óleo essencial de hortelã-do-campo (*hyptis marruboides* EPL.) cultivado sob adubação orgânica. **Biosci J.** 2009; 25(1): 60-68. [<https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/6785>].
14. Blank AF, Fontes SM, Filho JLSC, Alves PB, Silva Mann R, Mendonça MC *et al.* Influência do horário de colheita e secagem de folhas no óleo essencial de melissa (*Melissa officinalis* L.) cultivada em dois ambientes. **Rev Bras PI Med.** Botucatu. 2005; 8 (1): 73-78. Disponível em: [https://www1.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/Botanica/RBPM-RevistaBrasileiradePlantasMedicinais/artigo14_v8_n1.pdf]. [acesso em: 25 mar. 2022].
15. Brant RS, Pinto JEBP, Rosa LF, Albuquerque CJB, Ferri PH, Corrêa RM. Crescimento, teor e composição do óleo essencial de melissa cultivada sob malhas fotoconversoras. **Ciênc Rural.** 2009; 39(5): 1401-1407. ISSN 0103-8478. [<https://doi.org/10.1590/S0103-84782009005000083>].

16. Luz JMQ, Silva SM, Habber LL, Marquez MOM. Produção de óleo essencial de *Melissa officinalis* L. em diferentes épocas, sistemas de cultivo e adubações. **Rev Bras PI Med.** 2014; 16(3): 552-560. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/11_130].
17. Meira MR, Martins ER, Manganotti SA. Crescimento, produção de fitomassa e teor de óleo essencial de melissa (*Melissa officinalis* L.) sob diferentes níveis de sombreamento. **Rev Bras PI Med.** 2012; 14(2): 352-357. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/11_130].
18. Aoyama EM, Indriunas A, Furlan MR. Produção de folhas em *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) em Taubaté, São Paulo. **Rev Biociênc.** 2011; 17(1): 57- 65. ISSN 14157411. Disponível em: [<http://periodicos.unitau.br/ojs/index.php/biociencias/article/view/1239>]. [acesso em: 25 mar. 2022].
19. Wanderer M, Franke LB, Barros IBI. Germinação de sementes de melissa com diferentes origens. **Rev Bras Agroecol.** 2007; 2(1): 1114-1117. Disponível em: [<https://revistas.aba-agroecologia.org.br/rbagroecologia/article/view/6494>]. [acesso em: 25 mar. 2022]:
20. Sodré ACB, Haber LL, Luz JMQ, Marques MOM, Rodrigues CR. Adubação orgânica e mineral em melissa. **Hortic Bras.** 2013; 31(1): 147-152. Disponível em: [<http://www.abhorticultura.com.br/biblioteca/arquivos/Download/Biblioteca/pmse5011c.pdf>] [acesso em: 19 mar. 2022].
21. Santos MF, Mendonça MC, Carvalho Filho JLS, Dantas IB, Silva-Mann R, Blank AF. Esterco bovino e biofertilizante no cultivo de erva-cidreira-verdadeira (*Melissa officinalis* L.). **Rev Bras PI Med.** 2009; 11(4): 355-359. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722009000400001>].
22. Gomes EN, Moretele D, Biasi LA, Koehler HS, Kanis LA, Deschamps C. Pant densities and hearvest times on productive and physiological aspects of *Stevia rebaudiana* Bertoni grown in southern Brazil. **An Acad Bras Cienc.** 2018; 90(4): 3249-3264. [<http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170510>].
23. Katar D, G rb z B. The effect of different plant densities and nitrogen doses on drug leaf yield and some features of lemon balm (*Melissa officinalis* L.). **J Agric Sci.** 2008; 14(1): 78-81. Disponível em: [<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1509442>]. [acesso em: 19 mar. 2022].
24. Elguy LGP, Trevisan ACD, Coelho MP, Oliveira YEC, Madureira LAS. Manejo de biomassa e compostos majoritários de óleos essenciais de espécies do Bioma Pampa. **Rev Fitos.** 2021; 15(3): 333-345. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1065>].
25. Donagema GK, de Campos DVB, Calderano SB, Teixeira WG, Viana JHM. **Manual de métodos de análise de solos.** 2^a edi o. Embrapa Solos; 2011. ISSN 1517-2627.
26. Albrecht WA. Soil reaction (pH) and balanced plant nutrition. Colorado: Western Soils Company; 1967.
27. Raij BV, Cantarella H, Quaggio Já, Furlani AMC. **Recomenda es de adub o e calagem para o Estado de São Paulo.** 2nd ed. Campinas, IAC; 1997. ISSN 0100-3100.
28. Santos RS, Silva SS, Vasconcelos TCL. Aplica o de plantas medicinais no tratamento da ansiedade: uma revisão da literatura. **Braz J Dev.** 2021; 7(5): 52060-52074. [<https://doi.org/10.34117/bjdv7n5-550>].
29. Meira M, Souza S, Martins E. Plantas medicinais, produ o e cultivo da *Melissa officinalis* no Brasil. **EnciBio.** 6(10). Disponível em: [<https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/4680>]. [acesso em: 21 jul. 2022].
30. Costa JR. Técnicas Experimentais aplicadas às Ciências Agrárias. Embrapa Agrobiologia; 2003. 120 p. ISSN 1517-8498.

31. **Boletim Climatológico Anual da Estação Meteorológica do IAG/USP/ Seção Técnica de Serviços Meteorológicos** – Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas da Universidade de São Paulo. Disponível em: [<http://www.estacao.iag.usp.br/Boletins/2013.pdf>]. [acesso em: 25 mar. 2022].
32. **Boletim Climatológico Anual da Estação Meteorológica do IAG/USP/ Seção Técnica de Serviços Meteorológicos** – Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas. Universidade de São Paulo - USP. Disponível em: [<http://www.estacao.iag.usp.br/Boletins/2014.pdf>]. [acesso em 25 mar. 2022].
33. Brasil. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed. Brasília; 2022. Disponível em: [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>]. [acesso em: 25 mar. 2022].
34. McLafferty FW, Stauffer DB. **Registry of Mass Spectral Data**. 2nd ed. New York: Wiley- Interscience; 1989. ISBN: 9780471628866
35. Adams RP. **Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy**. 4th ed. Carol Stream: Allured Pub Corp; 2007.
36. Viegas MC, Bassoli DG. Utilização do índice de retenção linear para caracterização de compostos voláteis em café solúvel utilizando GC-MS e coluna HP-innowax. **Quim Nova**. 2007; 30(8): 2031-2034. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000800040>].
37. Arumugam R, Kannan RRR, Jayalakshmi J, Manivannan K, Karthikai Devi G, Anantharaman P. Determination of element contents in herbal drugs: Chemometric approach. **Food Chem**. 2012; 135(4): 2372-2377. [<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.040>].
38. StatSoft, Inc. 2004. **STATISTICA (data analysis software system). Version 7**.
39. ACD ChemsSketch 2012. Versão 12.0. **Desenvolvimento de Química Avançada**, 2012.
40. Alleoni LRF, de Beauclair EGF. Cana-de-açúcar cultivada após milho e amendoim, com diferentes doses de adubo. **Sci Agric**. 1995; 52(3): 409-415. [<https://doi.org/10.1590/S0103-90161995000300001>].
41. Chagas JH, Pinto JEBP, Bertolucci SKV, Santos FM, Botrel PP, Pinto LBB. Produção da hortelã-japonesa em função da adubação orgânica no plantio e em cobertura. **Hortic Bras**. 2011; 29(3): 412-417. [<https://doi.org/10.1590/S0102-05362011000300026>].
42. Sousa AH, Maracajá PB, Junior JCS, Vasconcelos EW, Maia CE. Produção de biomassa na parte aérea da erva cidreira (*Melissa* ssp.) em função de doses de esterco bovino, húmus de minhoca, composto orgânico e NPK em casa de vegetação. **Rev Biol Ciênc Terra**. 2003; 3(2): 10. ISSN 1519-5228. [<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=50030207>].
43. Seidler-Lozykowska K, Mordalski R, Kucharski W, Kedzia E, Nowosad K, Bocianowski J. Effect of organic cultivation on yield and quality of lemon balm herb (*Melissa officinalis* L.). **Acta Sci Pol Hortorum Cultus**. 2015; 14(5): 55-67. [<https://czasopisma.up.lublin.pl/index.php/asphc/article/view/2618>].
44. Zorovski P, Popov V, Gerogjeva T. Development and production of fresh and dried leaf biomass of lemon balm (*Melissa officinalis*) under organic fertilizers treatment. **Sci Paper Ser A Agron**. 2020; 63(2): 253-260. ISSN 2285-5785. [<http://agronomyjournal.usamv.ro/index.php/scientific-papers/past-issues?id=1181>].
45. Ayanoglu F, Arslan M, Hatay A. Effects of Harvesting Stages, Harvesting Hours and Drying Methods on Essential Oil Content of Lemon Balm Grown in Eastern Mediterranean. **Int J Bot**. 2005; 1(2): 138-142. [<https://doi.org/10.3923/ijb.2005.138.142>].
46. Seidler-Lozykowska K, Zawirska-Wojtasiak R, Wojtowicz E, Bocianowski J. Essential oil content and its composition in herb of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) breeding strains. **J Essent Oil Res**. 2017; 29(4): 351-356 [<https://doi.org/10.1080/10412905.2016.1278407>].

47. Mokhtarzadeh S, Demirci B, Goger G, Khawar KM, Kirimer N. Characterization of volatile components in *Melissa officinalis* L. under *in vitro* conditions. **J Essent Oil Res.** 2016; 29(4): 299-303. [<https://doi.org/10.1080/10412905.2016.1216900>].
48. Duarte AR. **Variabilidade química dos óleos essenciais e do teor de fenóis em folhas e frutos da jabuticabeira (*Myrciaria cauliflora*)**. 83f. Goiânia. 2012. Tese de Doutorado [Programa de Pós-graduação em Química] – Instituto de Química. Universidade Federal de Goiás-UFG. Goiânia. 2012. [<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tde/1024/1/Tese-AlessandraRodriguesDuarte.pdf>].
49. Silva SM. **Sistema e época de cultivo na produção agrônômica e de óleo essencial de *Melissa officinalis***. 48f. Belo Horizonte; 2011. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós Graduação em Agronomia] - Universidade Federal de Uberlândia-UFU. Belo Horizonte, MG. 2011. [<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/12148>].
50. Furlan MR, Martins RCC, Rodrigues E, Scalco N, Negri G, Lago JHG. Variação dos teores de constituintes voláteis de *Cymbopogon citratus* (DC) Staf, Poaceae, coletados em diferentes regiões do Estado de São Paulo. **Braz J Pharmacogn.** 2010; 20 (5): 686-691. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000026>].
51. Teles S, Pereira JA, de Oliveira LM, Malheiro R, Machadoc SS, Lucchese AM *et al*. Organic and mineral fertilization influence on biomass and essential oil production, composition and antioxidant activity of *Lippia organoides* H.B.K. **Ind Crops Prod.** 2014; 59: 169-176. [<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.05.010>].
52. Nasiri Y. Crop productivity and chemical compositions of dragonhead (*Dracocephalum moldavica* L.) essential oil under different cropping patterns and fertilization. **Ind Crops Prod.** 2021; 171: 113920. [<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113920>].
53. Rathore S, Mukhia S, Kapoor S, Bhatt V, Kumar R, Kumar R. Seasonal variability in essential oil composition and biological activity of *Rosmarinus officinalis* L. accessions in the western Himalaya. **Sci Rep.** 2022; 12(3305): [<https://doi.org/10.1038/s41598-022-07298-x>].

Histórico do artigo | Submissão: 31/03/2022 | Aceite: 11/08/2022 | Publicação: 30/06/2023

Como citar este artigo: Sussa FV, Furlan MR, Silva PSC. Produção de biomassa e dos óleos voláteis de *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira) em função da adubação e da sazonalidade. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 200-217. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1450>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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





Uso de plantas medicinais: conhecimento da população residente no município de Arcoverde, PE, Brasil

Use of medicinal plants: knowledge of the population residing in the municipality of Arcoverde, PE, Brazil

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1401>

Nascimento, Lana Delly Vieira Leite do^{1*};

 <https://orcid.org/0000-0001-9310-4164>

Barbosa, Mozart Duarte¹;

 <https://orcid.org/0000-0003-3172-9104>

Araújo, Elias Flávio Quintino de²;

 <https://orcid.org/0000-0002-5057-6089>

¹Autarquia de Ensino Superior de Arcoverde /Escola Superior de Saúde de Arcoverde. Rua, Av. Gumercindo Cavalcante, 420, São Cristóvão, CEP 56512-200, Arcoverde, PE, Brasil.

²Centro Universidade Maurício de Nassau (Uninassau), Departamento de Farmácia e Nutrição. Rua Ernesto Dourado, 402, Heliópolis, CEP 55296-280, Garanhuns, PE, Brasil.

*Correspondência: lanadellyvn@gmail.com.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi analisar o uso de plantas medicinais por residentes do município de Arcoverde/PE. Foi realizado um levantamento através de formulário online pelo *Google forms*, com questões semiestruturadas a 63 participantes, dos quais 87% afirmaram utilizar plantas medicinais. Foram mencionadas 19 espécies vegetais, destacando-se boldo/boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina), camomila (*Matricaria chamomilla* L.) e hortelã (*Mentha* spp.). A parte da planta mais utilizada foi a folha, sendo a principal forma de uso, a infusão. Das espécies citadas 14 constam no Formulário de fitoterápicos e 7 no Memento fitoterápico. Os dados obtidos contribuem para a preservação e manutenção da saúde da população, auxiliando profissionais de saúde na orientação do uso racional das plantas medicinais, garantindo segurança e qualidade na terapêutica, aliando o conhecimento popular ao saber científico.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Etnofarmacologia. Práticas integrativas e complementares.

Abstract

The objective of this work was to analyze the use of medicinal plants by residents of the city of Arcoverde/PE. A survey was carried out through an online form by Google forms, with semi-structured questions to 63

participants, of which 87% claimed to use medicinal plants. Nineteen plant species were mentioned, especially boldo/boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina), chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) and mint (*Mentha* spp.). The most used part of the plant was the leaf, with the main form of use being infusion. Of the species mentioned, 14 appear in the phytotherapics form and 7 in the phytotherapics memento. The data obtained contribute to the preservation and maintenance of the population's health, helping health professionals to guide the rational use of medicinal plants, ensuring safety and quality in therapy, combining popular knowledge with scientific knowledge.

Keywords: Medicinal herbs. Ethnopharmacology. Integrative and complementary practices.

Introdução

Através de uma análise do histórico da humanidade, pode-se relacionar a função estabelecida sobre a terapêutica e uso tradicional de plantas medicinais, seja no oriente, seja no ocidente, mostrando como o conhecimento atual sobre a medicina tradicional é uma fusão de culturas e saberes^[1-3]. No Brasil, a junção das mais diversas culturas construiu o conhecimento nacional acerca das plantas medicinais e seus usos terapêuticos^[4,5].

Mesmo com a evolução dos medicamentos sintéticos, seu acesso não é uma realidade para todas as populações. Neste sentido, o uso de plantas medicinais tem representado uma importante opção terapêutica no tratamento e profilaxia de doenças, principalmente aos países em desenvolvimento, como o Brasil, constituindo uma prática de atenção primária à saúde, possibilitando ao paciente ser o promotor do seu bem-estar^[6,1,7].

Políticas nacionais incentivam o uso de plantas medicinais, como o Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006^[8] e a Portaria nº 971 de maio de 2006^[9], os quais aprovam, respectivamente, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), que estimulam o acesso seguro e racional da população brasileira às plantas medicinais, considerando o conhecimento tradicional sobre plantas e reconhecendo as práticas populares, além de estimular pesquisas etnofarmacológicas.

Contudo, o crescente interesse pelo emprego terapêutico das plantas deve ser acompanhado por um aprofundamento no conhecimento a respeito das práticas de identificação, cultivo, coleta e armazenamento adequados, assim como a indicação terapêutica, técnica correta de preparo, via de administração e possíveis efeitos indesejados. Isto porque, ao contrário do conceito difundido na sociedade, as plantas podem apresentar riscos potenciais e devem ser utilizadas de forma consciente, moderada e adequada. Os dados de registro do Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (SINITOX), no ano de 2017, registrou 821 casos de intoxicação por plantas, representando 0,12% dos casos de intoxicação nesse período, sendo destes quatro por automedicação e 24 por uso indevido^[10].

A existência desses riscos fomenta a necessidade da Etnofarmacologia, a qual consiste no estudo do conhecimento popular acerca da medicina tradicional em um determinado grupo social ou étnico, podendo ser relativo à várias práticas tradicionais que tenham compostos com ação farmacológica, ou a somente uma prática, como o uso de plantas medicinais^[2,4,11].

A etnofarmacologia acerca de plantas medicinais proporciona a descoberta de novas substâncias com ação terapêutica ainda não conhecida, algo pertinente na situação mundial atual, devido ao surgimento e evolução de enfermidades que não possuem terapêutica específica, podendo ser encontrada na natureza e no saber popular compostos que contribuam no arsenal terapêutico contra tais enfermidades^[2,11,12].

Ainda, segundo os mesmos autores, a obtenção de informações a respeito do modo como uma população adquire, armazena, utiliza e propaga o conhecimento sobre o uso das plantas medicinais, pode subsidiar o desenvolvimento de futuras estratégias para a divulgação e promoção do uso adequado e seguro de plantas medicinais em uma população, possibilitando o acesso de profissionais de saúde quanto às plantas já utilizadas por um determinado grupo, favorecendo o incremento da produção científica brasileira a respeito da flora nacional, além de estimular a proteção à biodiversidade do país.

A motivação por realizar o presente estudo surgiu do interesse em explorar informações de natureza etnobotânica e farmacológica, a respeito do conhecimento da população do município de Arcoverde/PE, em relação ao modo como são utilizadas as plantas medicinais. Tais conhecimentos sendo explorados de modo a promover a discussão sobre a atenção farmacológica voltada ao uso seguro de plantas medicinais.

Material e Métodos

Aspectos éticos

O estudo foi realizado respeitando a Resolução 466/2012 e Resolução 510/2016, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário FACOL (UNIFACOL) com Parecer Consubstanciado nº 4.937.052.

A participação ocorreu mediante aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por formulário do *Google forms*, posteriormente, os participantes recebendo por e-mail o arquivo do TCLE.

Desenho, Local do estudo e Período

A presente pesquisa apresenta caráter primário, de natureza exploratória e descritiva, com abordagem quantitativa, observacional, demográfica, epidemiológica do subtipo corte-transversal, e de abordagem qualitativa, utilizando-se dos fundamentos teórico-metodológicos da pesquisa etnoecológica.

O município de Arcoverde/PE está situado na mesorregião Sertão e na microrregião Sertão do Moxotó no estado de Pernambuco, localizado a 254,4 km da capital pernambucana, Recife, através da BR-232. De acordo com o último censo realizado em 2010, o município possuía uma população de 68.793 pessoas, sendo destes 32.369 do sexo masculino e 36.424 do sexo feminino. A estimativa do IBGE para 2020 era de 74.822 pessoas no município^[13].

Arcoverde é considerado “O portal do sertão”, tendo como bioma característico a caatinga, o qual possui a maior variabilidade de solos do país, onde a vegetação é diversa, com espécies adaptadas e não adaptadas, com a presença de espécies endêmicas e de grande diversidade florística, utilizada para mais diversos fins: alimentação, habitação, vestuário, lazer e saúde^[14].

A vegetação do município de Arcoverde é caracterizada por florestas subcaducifólica e caducifólica, com clima do tipo Tropical Chuvoso, com verão seco, tendo uma fertilidade do solo bastante variada. O PIB *per capita* do município é de R\$13.647,40, em 2018, com salário médio mensal dos trabalhadores formais de 1,9 salários-mínimos. A taxa de escolarização de 6 a 14 anos de idade, em 2010, era de 97,3%. Possuindo em 2009, 40 estabelecimentos de saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS)^[13].

A coleta de dados ocorreu no período de outubro a novembro de 2021 através de formulário online.

Amostra

A população foi constituída por indivíduos com idade maior ou igual a 20 anos, residentes no município de Arcoverde/PE, no período da coleta de dados.

A amostra foi delimitada com o auxílio de calculadora estatística^[15]. Para efeito de estimativa de população, sendo utilizada a população estimada pelo IBGE para Arcoverde no ano de 2020, 74.822 pessoas. O cálculo amostral correspondeu a um total de 63 indivíduos.

No presente estudo a amostragem foi do tipo probabilístico aleatório simples, onde cada componente da população estudada tem a mesma chance de ser escolhido para compor a amostra.

Como critérios de inclusão, além da idade e residência, possuir acesso à internet e/ou redes sociais, e como critérios de exclusão, indivíduos que não residem oficialmente no município e indivíduos com dificuldade de escrita, linguagem ou déficit intelectual que o tornem incapaz de ler, compreender ou responder questões.

Protocolo de estudo

Os participantes da pesquisa foram abordados através das redes sociais, Facebook, Instagram e WhatsApp.

Sendo a coleta dos dados realizada por meio de formulário semiestruturado, online, pela plataforma do *Google forms*, devido à situação pandêmica da Covid-19, contendo questões referentes às características sociodemográficas e utilização de plantas medicinais, como seu uso, motivação, frequência, partes utilizadas, modo de preparo, indicações, aquisição, higienização, armazenamento, fonte de conhecimento sobre as propriedades terapêuticas, repasse de conhecimento, orientação profissional e riscos, preenchidas pelos próprios participantes. Não foram realizadas coletas e identificação botânica das espécies medicinais.

Análise dos resultados e estatística

Considerando a análise de múltiplas variáveis com prevalências distintas, foi adotada estimativa de prevalência de 50%, intervalo de confiança de 95% e margem de erro de cinco pontos percentuais.

Os nomes científicos das plantas medicinais foram atribuídos através de busca em repositórios de informações botânicas^[16] e na literatura^[7,17] por meio dos nomes populares relatados e pelos usos e descrição dada pelos usuários.

Os dados foram interpretados mediante análise estatística descritiva com distribuição da frequência simples, sendo expressos em percentuais ou médias e desvios padrão para variáveis quantitativas, com auxílio do programa estatístico *Microsoft Office Excel*, versão 2206.

Resultados e Discussão

Dos 63 participantes da pesquisa, 32 (51%) apresentaram idade entre 20-24 anos, 45 (71%) são do sexo feminino, 35 (56%) com ensino superior incompleto, e 27 (43%) com renda mensal de 1 a 3 salários-mínimos (TABELA 1). Tais dados são comparativos com a descrição da população que possui acesso à internet no Brasil, onde no ano de 2019, 82,7% da população possuía acesso à internet em seus domicílios, sendo o Nordeste a região com menor percentual de domicílios com acesso à internet, 74,3%. Quanto a renda *per capita*, os domicílios que têm acesso à internet, têm um rendimento real médio de R\$1.527,00, sendo o dobro do rendimento de domicílios que não utilizavam internet. Em relação ao sexo, 79,2% das mulheres utilizavam internet, enquanto, 77,1% dos homens utilizavam. Os grupos etários de 20 a 24 e 25 a 29 anos apresentaram um percentual de 93%, com declínio nas faixas etárias mais avançadas, onde grupos etários de 60 anos ou mais, representavam 45% dos usuários^[18].

TABELA 1: Dados socioeconômicos. Plantas medicinais, propriedades e usos: conhecimento da população residente no município de Arcoverde/PE.

| Variáveis | | n (%) |
|--------------|---|-------|
| Idade | 20-24 | 51 |
| | 25-29 | 13 |
| | 30-34 | 11 |
| | 35-39 | 10 |
| | 40-44 | 5 |
| | 45-49 | 5 |
| | 50-54 | 3 |
| | 55-59 | 2 |
| | ≥60 | 2 |
| Sexo | Feminino | 71 |
| | Masculino | 29 |
| Escolaridade | Ensino médio completo | 10 |
| | Curso técnico | 3 |
| | Superior incompleto | 56 |
| | Superior completo | 27 |
| | Pós-graduação | 3 |
| | Especialista | 2 |
| Renda/mês | Nenhuma renda | 11 |
| | Até 1 salário-mínimo (R\$1.100,00) | 38 |
| | De 1 a 3 salários-mínimos (R\$1.100,00 até R\$3.300) | 43 |
| | De 3 a 6 salários-mínimos (R\$3.300 até R\$6.600,00) | 5 |
| | De 6 a 9 salários-mínimos (R\$6.600,00 até R\$9.900,00) | 2 |
| | Mais de 9 salários-mínimos (> R\$9.900,00) | 2 |

n = número de participantes que responderam o formulário online.

Em 2018, a totalidade de usuários da internet era em 95% de indivíduos com ensino superior, o que pode ser observado na manutenção dos resultados ao longo dos anos, mostrando que a população com nível de escolaridade maior está mais presente na internet^[19]. Observa-se, então, uma dificuldade em se obter contato com grupos etários mais avançados, populações com menor renda e menor escolaridade, através da internet, apesar desta mostrar-se como uma ferramenta viável para coleta de dados, divulgação de resultados e até como termômetro de receptividade de temas, inclusive pelas redes sociais^[20].

O quantitativo de usuários de plantas medicinais foi de 55 (87%) participantes, o que corrobora com outros estudos de mesma temática, onde a maioria dos participantes afirmaram fazer uso de plantas medicinais^{[21-}

24], o que mostra que a cultura do uso de plantas medicinais perdura ao longo do tempo, acompanhando a evolução de tratamentos sintéticos pela indústria farmacêutica.

Foram citadas pelos participantes da pesquisa, que afirmaram fazer uso de plantas medicinais, 19 espécies (TABELA 2): boldo/boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina/*Plectranthus barbatus* Andr.), camomila (*Matricaria chamomilla* L.), hortelã (*Mentha spp.*), eucalipto (*Eucalyptus spp./Eucalyptus globulus* Labill), erva-cidreira/cidreira (*Melissa officinalis* L.), passiflora/maracujá (*Passiflora spp.*), babosa (*Aloe vera* (L.) Burm.f.), erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.ex Reissek/*Maytenus aquifolia* Mart.), quebra-faca (*Croton conduplicatus* Kunth), mamão (*Carica papaya* L.), mastruz (*Chenopodium ambrosioides* L./*Coronopus didymus* (L.) Sm.), hibisco (*Hibiscus rosa-sinensis* L.), cajueiro roxo (*Anacardium occidentale* L.), gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), quebra-pedra (*Phyllanthus niruri* L.), canela de macaco (*Costus spicatus* (Jacq.) Sw.), canela (*Cinnamomum cassia* (L.) D.Don/*Cinnamomum verum* J.Presl), espinho cigano (*Acanthospermum hispidum* DC.) e alho (*Allium sativum* L.).

TABELA 1: Relação das espécies medicinais mencionadas pelos participantes residentes no município de Arcoverde/PE, 2021, conforme nomenclatura científica e popular, usos principais, parte utilizada, forma de utilização, ocorrência de citações.

| Nome científico [Família] | Nome popular citado | Finalidade de uso | PU | E | FP | n |
|---|-------------------------|---|--|------------------------|---------------------------------------|----|
| <i>Allium sativum</i> L. [Amaryllidaceae] | Alho | Gripe | Sem. | Ind. | Dec. | 1 |
| <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. [Xanthorrhoeaceae] | Babosa | Gastrite Cicatriz ferimentos | Caule Folha | Fresca | ID Comp. | 2 |
| <i>Peumus boldus</i> Molina/ <i>Plectranthus barbatus</i> Andr. [Monimiaceae] | Boldo/Boldo-do-chile | Relaxamento intestinal Dor na barriga Digestão Problemas estomacais Dor no estômago Intestino Dor de barriga Indigestão intestinal Fígado Cólica Dor de barriga Dores gastrointestinais Redução do inchaço Indigestão Gases | Folha Raiz Casca Sem. | Seca Fresca Ind. | Inf. Dec. Mac. Garg. Ina. | 13 |
| <i>Anacardium occidentale</i> L. [Anacardiaceae] | Cajueiro roxo | Inflamação | Raiz | Seca | Inf. | 1 |
| <i>Matricaria chamomilla</i> L. [Asteraceae] | Camomila | Acalmar Ajudar no sono Ansiedade Calmante Dormir Dor de cabeça | Folha Flor Fruto Casca Sem. Caule | Seca Fresca Ind. | Dec. Inf. Comp. Mac. | 10 |
| <i>Cinnamomum cassia</i> (L.)D.Don/ <i>Cinnamomum verum</i> J.Presl [Lauraceae] | Canela | Melhorar insulina | Casca | Seca | Mace. | 1 |
| <i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw. [Costaceae] | Canela de macaco | Problemas renais | Folha | Fresca Seca | Dec. | 1 |
| <i>Melissa officinalis</i> L. [Lamiaceae] | Erva-cidreira/ Cidreira | Relaxar Distúrbios gástricos | Folha Caule | Fresca Seca Ind. | Inf. Dec. | 3 |

| | | | | | | |
|--|---------------------|---|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---|
| <i>Pimpinella anisum</i> L. [Lamiaceae] | Erva-doce | Gripe Dor de barriga | Sem. Folha | Seca | Dec. Inf. | 2 |
| <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.ex <i>Reissek/Maytenus aquifolia</i> Mart. [Celastraceae] | Espinheira-santa | Estômago Gastrite | Folha | Seca | Inf. Dec. | 2 |
| <i>Acanthospermum hispidum</i> DC. [Asteraceae] | Espinho cigano | Tosse Asma Infecções respiratórias Problemas digestivos | Folha Raiz | Seca Fresca | Mac. Inf. | 1 |
| <i>Eucalyptus spp./</i> <i>Eucalyptus globulus</i> Labill [Myrtaceae] | Eucalipto | Resfriado Tosse Rinite alérgica Sinusite | Fito. Folha | Fresca Seca | ID (fito) Ina. Inf. Dec. | 3 |
| <i>Zingiber officinale</i> Roscoe [Zingiberaceae] | Gengibre | Imunidade Resfriado Tosse Gripe | Raiz Fruto | Fresca Seca | Dec. Garg. Inf. | 2 |
| <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> L. [Malvaceae] | Hibisco | Ansiolítico | Flor | Seca | Inf. | 1 |
| <i>Mentha spp.</i> [Lamiaceae] | Hortelã | Resfriado Má digestão Dor no estômago Febre Gripe Tosse Dor de garganta Alívio dos pulmões | Folha Fruto Caule | Fresca Seca Ind. | Dec. Garg. Inf. Cat. Ina. | 8 |
| <i>Carica papaya</i> L. [Caricaceae] | Mamão | Diabetes | Folha | Frescas Secas | Inf. | 1 |
| <i>Chenopodium ambrosioides</i> L./ <i>Coronopus didymus</i> (L.) Sm. [Amaranthaceae] | Mastruz | Gripe | Folha | Frescas | Dec. | 1 |
| <i>Passiflora spp.</i> [Passifloraceae] | Passiflora/maracujá | Para dormir Sono | Folha Flore Caule Fruto | Secas Industrializadas | Inf. | 2 |
| <i>Croton conduplicatus</i> Kunth [Euphorbiaceae] | Quebra faca | Gripe Dor no corpo | Casca | Secas | Inf. | 1 |
| <i>Phyllanthus niruri</i> L. [Euphorbiaceae] | Quebra pedra | Dor nos rins | Folha | Fresca | Dec. | 1 |

Legenda: PU = parte utilizada/E = estado da parte da planta/FP = Forma de preparo/n = número de citações/Sem. = sementes/Fito = fitoterápico/Ind. = industrializada/Dec. = decocção/Inf. = infusão/ID = ingestão direta/Comp. = compressa/Mac. = maceração/Garg. = gargarejo/Ina. = inalação/Cat. = cataplasma.

As ervas medicinais citadas pelos participantes foram observadas em outras pesquisas afins, desenvolvidas no Nordeste brasileiro, no estudo de Vale *et al.*[22], onde foram citadas boldo, hortelã, erva-cidreira, camomila, sendo o boldo a espécie com mais citações entre os participantes, e em Lima Melro *et al.*[25], os entrevistados também citaram hortelã, boldo, camomila, acrescentando-se, erva-doce, mastruz, eucalipto, sendo a hortelã a planta com mais citações; esses e outros estudos[26-29], demonstram que as espécies citadas em maior frequência por aqueles que responderam o formulário online são comumente utilizadas na região Nordeste. Das espécies citadas pelos participantes, que afirmaram fazer uso de plantas medicinais, 14 espécies constam no Formulário de fitoterápicos [7], e 7 no Memento fitoterápico[17].

Dois participantes citaram associações de plantas medicinais, um deles com compostos de origem animal: gengibre com hortelã, hortelã com alho e mel, sendo estas duas combinações destinadas ao tratamento de sinais e sintomas da gripe. A infusão das folhas de hortelã é apresentada na literatura científica para cólicas, flatulências e problemas hepáticos^[30], para uso adulto e pediátrico acima de 4 anos de idade^[7], mas sendo abordada pela população participante de estudos etnofarmacológicos, para o tratamento da gripe^[27], como observado neste estudo, onde as citações do uso da hortelã referiram-se à problemas no sistema respiratório e gastrointestinal, além de agir como antitérmico.

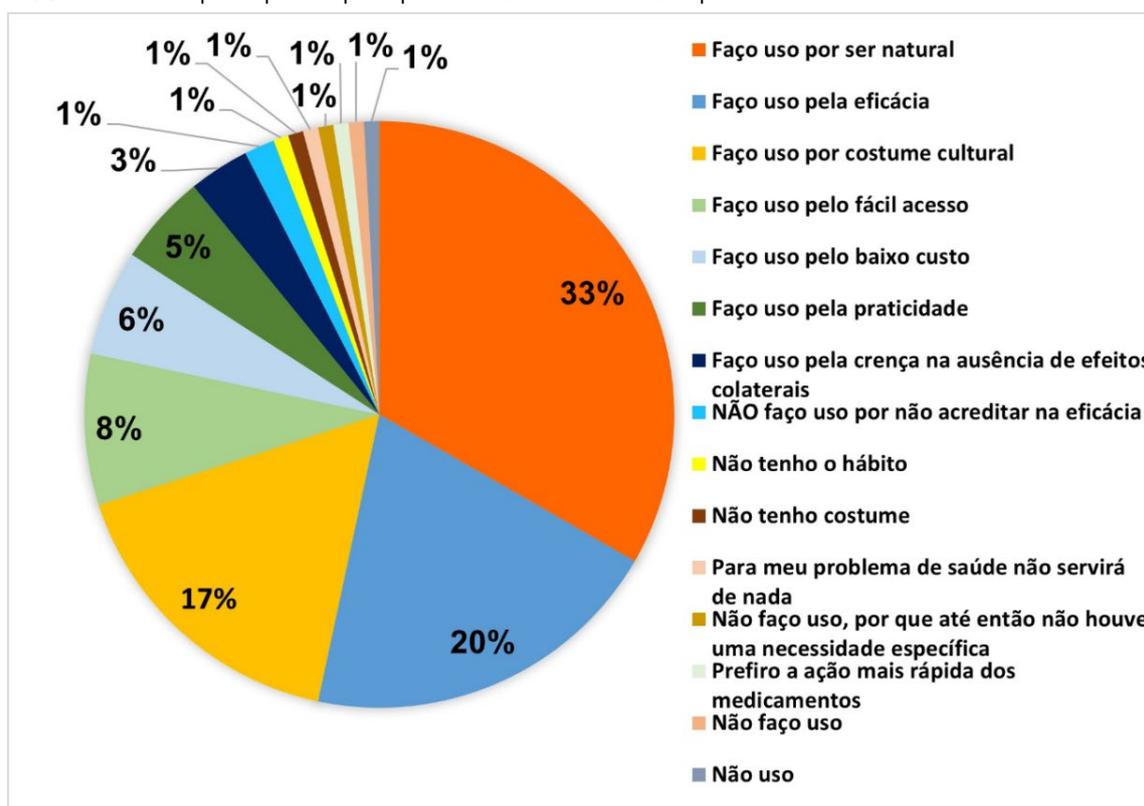
O gengibre em seu rizoma fresco apresenta os gingeróis como principais componentes ativos^[31]. Usado como infuso ou decocto, para uso adulto e pediátrico acima de 6 anos^[7,30], como antiemético, antidispéptico e prevenção de cinetose, sendo considerado no Formulário de fitoterápicos apenas para problemas do trato gastrointestinal^[7,17]. Os bulbos frescos ou secos do alho, com composição de terpenos, ácidos graxos, organosulfurados, saponinas e fenilpropanoides, são indicados como coadjuvante no tratamento de bronquite crônica, asma, hiperlipidemia, hipertensão arterial leve a moderada, gripes e resfriados, como expectorante, preventivo de alterações vasculares e aterosclerose^[17]. Podendo ser preparado por maceração, com bulbos rasurados por cerca de uma hora em líquido extrator, para uso oral adulto e pediátrico acima de 5 anos^[7,30].

Das duas associações citadas, gengibre com hortelã, e hortelã com alho e mel, a única espécie com relatos de uso na gripe e problemas do sistema respiratório, na literatura, foi o alho. Existe uma associação presente nos remédios tradicionais indianos, especialmente para tosse e asma, os quais consistem em suco de gengibre fresco com um pouco de suco de alho fresco misturado com mel^[31], podendo-se relacionar o uso do gengibre e mel para mascarar o sabor do alho.

Os motivos mais relatados, por aqueles que declararam fazer uso de plantas medicinais foram (**FIGURA 1**): uso por ser natural (40 citações), uso pela eficácia (24 citações), uso por costume cultural (20 citações), o que pode ser observado no estudo de Alencar *et al.*^[21], onde o costume e por ser natural foi o motivo mais citado, o mesmo observado nos estudos de Madeiro, Lima^[32] e Gonçalves *et al.*^[26]. Outros motivos associados foram: pelo fácil acesso (10 citações), baixo custo (7 citações), pela praticidade (6 citações) e ausência de efeitos colaterais (4 citações). O fácil acesso e praticidade podem ser associados com a ocorrência de demora no atendimento médico, levando aos pacientes recorrerem a outros métodos terapêuticos^[32].

Para os 8 (13%) participantes que declararam não fazer uso de plantas medicinais, os motivos variaram sobre não acreditar na eficácia, não ter o hábito de uso, não ter o costume, por não ter ocorrido uma necessidade específica para o uso, preferência pela ação rápida dos medicamentos, por simplesmente não fazer o uso, e uma declaração de um participante que possui problemas circulatórios, não especificados, de que as plantas medicinais para o seu problema de saúde não serviriam de nada. Entretanto, algumas plantas medicinais, inclusive citadas nesta pesquisa, apresentam ação sobre problemas circulatórios, como o gengibre, que estimula os músculos do coração e a circulação sanguínea por todo o corpo, ajudando a aliviar as câibras e a tensão e conseqüentemente, ajuda a reduzir a pressão arterial e a carga de trabalho cardíaca^[31]. E o alho, indicado como preventivo de alterações vasculares^[17]. Mostrando que a ausência de contato com informações adequadas sobre a terapêutica com plantas medicinais, faz uma parte da população afirma que não existem ervas medicinais para determinados problemas.

FIGURA 1: Motivos pelos quais os participantes utilizam ou não utilizam plantas medicinais.



Diante da frequência de uso relatada pelos usuários de plantas medicinais, em sua maioria, 32 (58%) citaram fazer o uso apenas quando doentes, sendo o uso diário relatado pela minoria, 5 (9%), o que quando comparado com outros estudos, mostra uma disparidade^[21,29], mostrando que a população em estudo, apesar de fazer uso das plantas medicinais, têm uma frequência de uso casual, relacionado a uma real necessidade terapêutica das ervas medicinais. A frequência de uso relatada é algo recomendável, pois o uso descontrolado de plantas medicinais, principalmente as de atividade sistêmica, pode trazer complicações em longo prazo, já que as plantas possuem um fitocomplexo com ativos variados, muitas vezes sem mecanismos de ação esclarecidos totalmente, deve ser evitado o uso contínuo e prolongado de uma mesma planta, recomendando-se períodos de uso de no máximo 21 e 30 dias, intercalando-se por intervalos de descanso de 4 a 7 dias^[33].

A parte mais usada das plantas citadas, foram: as folhas, com 44 citações de uso; o estado de uso das plantas mais citado foi a planta seca, com 38 citações de uso; as plantas secas facilitam o transporte, armazenamento e utilização. Os modos de preparo mais citados para o consumo das plantas medicinais foram a infusão, com 32 citações, e decocção, com 22 citações, resultados equivalentes a outros estudos^[21-26,28,29,32].

A utilização das folhas está relacionada a sua facilidade de coleta, trazendo uma menor agressão à planta, quando comparada a utilização de outras partes, sendo levada em consideração, também, a concentração viável de ativos naquela estrutura botânica^[29]. O uso de “chás”, através da infusão e decocção é a forma comumente usada para administração oral, sendo a infusão, geralmente, utilizada

para partes moles das plantas e a decocção para partes mais rígidas, que precisam de uma intensidade maior para extração dos ativos^[34].

Foi observada a aplicação de partes não convencionais à literatura, para algumas plantas, como no caso do alho, sendo citadas como parte utilizada as sementes, mas a estrutura convencionalmente utilizada é o bulbo, no caso da babosa foi citado o uso do caule, porém, a parte comumente utilizada é o gel incolor mucilaginoso presente no interior das folhas frescas. O mesmo foi observado no boldo, apontando que a casca, sementes e raiz são partes utilizadas, mesmo que o infuso seja geralmente preparado com as folhas. No cajueiro-roxo, ocorrendo a citação do uso da raiz, mas a entrecasca é a parte comumente utilizada, na camomila foi citado o uso das folhas, frutos, casca, sementes e caule, sendo as inflorescências as partes aplicadas pela literatura científica, no caso da erva-doce, foi citada a utilização das sementes e folhas, entretanto, a parte aplicada nas infusões são os frutos, comumente confundidos com sementes. O mesmo ocorreu com o gengibre, sendo citado o uso de seus frutos, porém, deste, se utiliza o rizoma. O que mostra uma confusão da população em estudo com relação às partes realmente utilizadas^[7,17,30].

Um dos participantes da pesquisa citou ingerir diretamente a babosa, para o tratamento de gastrite, algo não relatado na literatura, onde a babosa é retratada como de uso externo^[17,30]. Foi observado que os participantes utilizam de técnicas de preparo diferentes para uma mesma planta, constando o uso de plantas por via inalatória, que não tem consistência do modo de uso na literatura, como no caso do boldo. Um dos participantes da pesquisa citou utilizar o fitoterápico industrializado, da planta citada, fazendo a aquisição deste diretamente na drogaria, citando o nome científico da planta, *Eucalyptus globulus Labill*, a qual está presente na Farmacopeia fitoterápica^[7].

Em relação ao conhecimento do nome científico das plantas citadas pelos participantes, apenas 19 (35%) dos participantes declararam ter conhecimento do nome da erva medicinal que foi citada. O nome popular possui uma variedade linguística, que difere não só de região para região como em uma mesma cidade, ao maracujá foi atribuída duas nomenclaturas, maracujá e passiflora, o que não garante a identificação da espécie corretamente, a mesma situação ocorrendo com a erva-cidreira, citada como, erva-cidreira e apenas cidreira, que dependendo da região pode ser confundida com o capim-cidreira/capim-santo (*Cymbopogon citratus* DC. Stapf.), o qual também recebe a nomenclatura popular de cidreira^[7,30].

A aquisição das plantas medicinais em feira pública teve 37 citações, algo que pode ser aplicado pela presença de tais feiras no município, onde raizeiros vendem ao ar livre as mais variadas espécies de plantas medicinais, o mesmo observado no estudo de Griza *et al.* ^[24], onde a forma de aquisição mais citada foram as feiras livres, o que levanta um questionamento sobre a integridade destas plantas expostas, podendo trazer riscos de contaminação por parasitas, pesticidas e metais pesados^[23].

O mercado teve o segundo maior número de citações, seguido da aquisição no quintal de casa, a aquisição de ervas medicinais por produção própria minimiza o risco de contaminação por substâncias químicas^[23], porém traz uma preocupação em relação a correta identificação da planta cultivada, sendo essa a forma de aquisição mais utilizada em outros estudos^[21-23,25,32]. Um dos participantes citou adquirir as plantas medicinais no “mato”, o que pode ser contextualizado pelo fato do município ter áreas rurais anexas e terrenos ainda não ocupados nas periferias. Como aquisição caseira, foi especificado por um dos participantes, adquirir plantas da “casa de vó”, mostrando a relação familiar no uso de plantas medicinais.

Em relação à higienização, dos que afirmaram utilizar plantas medicinais, 16 (29%), informaram que não a fazem antes do uso das mesmas, para 39 (71%) dos avaliados que realizam este processo, a higienização das plantas medicinais é necessária antes de seu uso, pois dependendo do modo de aquisição, as plantas podem vir com insetos e outros contaminantes, sendo feita em água corrente. Diante do armazenamento das ervas, 38 (69%) afirmaram fazê-lo, enquanto, 17 (31%) declararam não armazenar plantas medicinais, esse armazenamento deve ser feito, preferencialmente, com plantas secas, em recipientes herméticos, em ambiente seco, arejado e protegido da luz solar, evitando o contato da planta com a umidade, assim assegurando a não proliferação de fungos e bactérias, que podem ser prejudiciais^[33].

A aquisição de conhecimento foi apontada em sua maioria vinda de fonte familiar (51 citações), seguido de internet (29 citações), amigos (17 citações), foi citada a aquisição de conhecimento específico através de idosos, uma fonte importante de saberes acerca da medicina tradicional, os quais carregam informações de gerações^[35]. O repasse de conhecimento sobre ervas medicinais foi apontado por 53 (84%) dos participantes, ocorrendo principalmente para familiares e amigos, com 45 citações cada. Um dos participantes declarou fazer este repasse para “quem quiser”, a aquisição e repasse de conhecimento sobre plantas medicinais seguiram os resultados de outros estudos, mostrando que o repasse de conhecimento não se perdeu, principalmente, no ambiente familiar, mesmo com a evolução tecnológica e acesso às informações científicas, sendo relacionado com a escolaridade dos participantes da pesquisa^[21,22,24-27].

Em relação a receber orientação de algum profissional de saúde, 39 (62%) dos participantes, afirmaram não ter recebido nenhuma orientação dos mesmos sobre o uso de plantas medicinais, dos 24 (38%) que afirmaram já ter recebido orientação, citaram médicos e farmacêuticos (11 citações cada), nutricionistas (8 citações), enfermeiros (7 citações), psicólogos e educadores físicos (2 citações cada), biomédicos e fisioterapeutas (1 citação cada), um dos participantes citou receber orientação de um biólogo.

De acordo com Nascimento-Júnior^[36], um estudo realizado com profissionais de saúde, acerca das percepções destes diante da terapia com plantas medicinais, demonstrou que apesar dos profissionais participantes afirmarem que profissionais de saúde devem ter conhecimento sobre os usos e indicações de ervas medicinais e fitoterápicos e que estes fazem o uso de plantas medicinais, 71,42% dos participantes não as prescrevem, muitos destacaram definições errôneas para fitoterápicos e homeopáticos. Além disto, segundo o mesmo autor, não há segurança para indicação, o que demonstra uma debilidade na graduação de saúde acerca das Práticas Integrativas e Complementares (PICs), sendo a formação destes profissionais voltada para indicação e prescrição de medicamentos sintéticos, não tendo os profissionais a percepção até de possíveis interações e riscos em relação ao uso de plantas medicinais e derivados pela população, assim, justificando os resultados obtidos nesta pesquisa, onde demonstram um déficit de informações por parte dos profissionais de saúde, assim não ocorrendo o envolvimento destes em grande parcela na orientação sobre o uso das plantas medicinais.

Diante da preferência pelo uso de plantas medicinais ou medicamentos alopáticos, os participantes, em sua maioria, responderam preferirem fazer o uso de alopáticos quando doentes, 33 (52%), enquanto, 30 (48%) dos participantes afirmando preferirem fazer uso de plantas medicinais, ao contrário dos resultados obtidos no estudo de Lopes *et al.*^[37], realizado em uma comunidade tradicional, onde os entrevistados expressaram um maior uso de plantas medicinais que alopáticos, mostrando que a população do presente estudo apesar de fazer uso de plantas medicinais, em sua maioria, têm uma tendência a recorrer à alopáticos quando doente.

Quando questionados, sobre o uso de plantas medicinais proporcionarem apenas benefícios, ou trazer algum risco, porém, 32 (51%) participantes afirmaram que pode sim trazer riscos, enquanto, 31 (49%) afirmaram que proporciona apenas benefícios. Na sociedade tem-se estabelecido o mito de que “O que é natural não faz mal”, levando aos indivíduos acreditarem que o uso de produtos de origem natural, como as plantas medicinais, não trazem riscos a sua saúde, o que não é verdade, uma vez que as plantas, como um todo, são caracterizadas como fitocomplexos, possuindo um complexo de substâncias bioativas presentes na sua composição, a dose e frequência dessas substâncias pode tanto trazer benefícios ao organismo humano, como pode ocasionar efeitos adversos prejudiciais^[38].

Ao contrário do pensamento estabelecido e observado em outros estudos afins^[29], a população de estudo demonstrou, em sua maioria, ter consciência de que o uso de plantas medicinais pode trazer alguns riscos associados aos benefícios, entretanto, a diferença entre os que estão cientes dos riscos e aqueles que acreditam apenas na presença de benefícios é pequena, mostrando que essa concepção do uso de plantas medicinais ser totalmente seguro, sem precauções, está presente na população de estudo.

O quantitativo de 13 (21%) participantes afirmou possuírem doenças crônicas com uso de medicamentos para o tratamento (**TABELA 3**). A planta mais citada por essa parcela de participantes foi *Peumus boldus* Molina, o qual, o infuso das folhas é utilizado para problemas relacionados ao sistema gastrointestinal, caracterizado pela presença de alcaloides, flavonoides, cumarina, sesquiterpenoides e taninos em sua composição, apresenta contraindicações em pacientes com obstrução das vias biliares, infecções ou câncer no ducto biliar e pâncreas devido a seus efeitos colagogo e colerético, não sendo indicado na gravidez e lactação, com seu uso não recomendado por mais de 4 semanas^[17].

TABELA 2: Relação de patologias e plantas relatadas pelos portadores destas.

| Patologias citadas | Plantas de uso citadas |
|--------------------------|--|
| Asma | <i>Cinnamomum cassia</i> L. D.Don |
| Câncer | <i>Passiflora</i> spp. |
| Depressão e/ou ansiedade | <i>Passiflora</i> spp. <i>Matricaria chamomilla</i> L. |
| Diabetes | <i>Peumus boldus</i> Molina <i>Mentha</i> spp. |
| Dislipidemias | <i>Peumus boldus</i> Molina <i>Melissa officinalis</i> L. |
| DPOC | <i>Eucalyptus</i> spp./ <i>Eucalyptus globulus</i> Labill |
| Hipertensão | <i>Peumus boldus</i> Molina <i>Mentha</i> spp. <i>Eucalyptus</i> spp./ <i>Eucalyptus globulus</i> Labill |
| Ovário policístico | <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.ex Reissek/ <i>Maytenus aquifolia</i> Mart. |
| Tireoide | <i>Carica papaya</i> L. |

Legenda: DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

A infusão das folhas de *Mentha* spp., utilizada para cólicas, flatulência e problemas hepáticos, possui as mesmas contraindicações do *Peumus boldus* Molina, não sendo indicado seu uso em caso de enfermidades hepáticas, além de indivíduos com refluxo gastroesofágico, o uso é contraindicado durante a gestação e

lactação. Está associada com a inibição do metabolismo de fármacos metabolizados por subtipos de Citocromo P450 3A (CYP3A), como nifedipino e ciclosporina, além de aumentar a concentração sérica de felodipino, sendo uma interação a ser considerada quando relacionada à pacientes hipertensos^[7].

A *Cinnamomum cassia* L. (D. Don), onde o decocto da casca é o utilizado como aperiente e antidiarréico, é contraindicada na gestação e lactação, pode levar a reações cutâneas e em mucosas^[7,39]. A *Passiflora* spp. é considerada um ansiolítico e sedativo leve, sendo necessária sua atenção diante de pacientes que fazem uso de sedativos e depressores do sistema nervoso, este potencializa os efeitos sedativos do pentobarbital e hexobarbital, aumentando o tempo de sono, as cumarinas presentes possuem potencial interação com varfarina, seu uso com inibidores da monoaminoxidase (MAO) potencializa o efeito destes, sendo seu uso não recomendado às gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos^[7,17].

A infusão das inflorescências da *Matricaria chamomilla* L. é indicada como antiespasmódico, ansiolítico e sedativo leve, apresenta descrições de interações com varfarina, potencializando seu efeito, favorecendo o aparecimento de hemorragias, interagindo, também, com estatinas, contraceptivos orais, barbitúricos, benzodiazepínicos e anti-histamínicos, potencializando o efeito sedativo dos três últimos, sendo um ponto de atenção para pacientes em tratamento medicamentoso para ansiedade^[17,39].

A *Melissa officinalis* L., como infuso das folhas, de uso adulto e pediátrico acima de 12 anos, é utilizada para alívio da ansiedade e insônia leves e auxilia no tratamento de distensão abdominal e flatulência. O citral, um de seus metabólitos secundários, é seu constituinte majoritário, o qual é responsável por sua ação relaxante. É contraindicada na gestação e lactação, glaucoma, hiperplasia benigna de próstata, não sendo indicado em casos de hipotireoidismo, e uso cuidadoso em hipertensos. Pode aumentar o efeito hipnótico do pentobarbital e hexobarbital^[7,27,30].

O *Eucalyptus* spp. tem atuação nas vias respiratórias seja como infuso ou inalação, das folhas, deve ser evitado por pacientes com inflamação gastrointestinal e biliar, doença hepática grave, gravidez e lactação. Seu uso associado com sedativos, anestésicos não recomendados, podendo potencializar a ação destes, pode interferir no tratamento com hipoglicemiantes e é contraindicado em hipotensos^[7,17].

A infusão das folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek/*Maytenus aquifolia* Mart., geralmente destinando-se como antidiarréico, antiácido e protetor da mucosa gástrica, usada como coadjuvante no tratamento episódico para prevenção de úlcera em uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), não é indicada na gestação, podendo provocar contrações uterinas, e lactação, com indício de redução do leite materno, na literatura não há estudos de interações com medicamentos, sendo indicada uma atenção a pacientes polifarmácia, podendo ocorrer interação com esteroides, anabolizantes, metotrexato, amiodarona e cetoconazol, por possível dano hepático, e com imunossupressores por apresentar efeitos antagonistas^[17,39].

As folhas do *Carica papaya* L. possuem ações citadas na literatura relacionadas à redução dos sintomas de asma, vermes e disenteria, extratos de folhas de mamão são usados como tratamento para câncer e doenças infecciosas, além do extrato aquoso da folha acelerar a cicatrização de feridas, enquanto o extrato de metanol da folha exibe efeitos vasodilatadores e antioxidantes, ambos associados com a redução de risco cardiovascular, e apresentam bons resultados em camundongos com *Diabetes mellitus* tipo 1, induzida, onde, em análise preliminar, confirma o efeito hipoglicêmico de folhas de mamão junto com outros

efeitos benéficos, melhorando a perturbação metabólica produzida pela diabetes, entretanto, não apresentando estudos que elucidem possíveis interações com medicamentos^[40].

Conclusão

Este estudo revelou que o uso de plantas medicinais por residentes do município de Arcoverde/PE é alternativo terapêutico presente, observando-se uma confusão acerca da real indicação, como: partes a serem utilizadas; modos de preparo e; a presença de possíveis interações entre plantas e medicamentos na população de estudo. As plantas medicinais mais citadas pelos avaliados foram boldo, camomila e hortelã. Apesar do uso das ervas medicinais a preferência pelo uso de medicamentos industrializados é presente, sendo também vista uma resistência por parte da população ao uso de plantas medicinais, por não perceberem nenhuma real necessidade para o uso destas. A debilidade na presença de profissionais de saúde na indicação e orientação da população induz aos dados relatados, demonstrando a necessidade da presença destes para unir os saberes científicos aos saberes populares, trazendo segurança e qualidade na terapêutica com plantas medicinais na população. O estudo demonstrou a presença do repasse de conhecimento, importante para manutenção da cultura de uma região. Com isso, destacando-se a contribuição de estudos etnofarmacológicos, para preservação e manutenção da saúde de uma população que faz uso de Práticas Integrativas e Complementares.

Fontes de Financiamento

Não houve fontes de financiamento.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos que responderam ao formulário online e àqueles que contribuíram para realização deste trabalho.

Colaboradores

Concepção do estudo: LDVLN; MBD; EFQA

Curadoria dos dados: LDVLN; MBD; EFQA

Coleta de dados: LDVLN; MBD; EFQA

Análise dos dados: LDVLN; MBD; EFQA

Redação do manuscrito original: LDVLN; MBD; EFQA

Redação da revisão e edição: LDVLN; MBD; EFQA.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso**. Brasília; 2015. [acesso em: 12 mar. 2021]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf.
2. Gonçalves RN, Gonçalves JRSN, Buffon MCM. Metodologia e suficiência amostral em estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos: relato de experiência. **Visão Acad**. 2017; 18(4): 14-24. ISSN 1518-8361. [<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v18i4.56120>]
3. World Health Organization (WHO). **WHO traditional medicine strategy: 2014-2023**. [acesso em: 12 mar. 2021]. Disponível em: [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/92455>].
4. Barbosa MO, Lemos ICS, Kerntopf MR, Fernandes GP. A prática da medicina tradicional no Brasil: um resgate histórico dos tempos coloniais. **RIES**. 2016; 5(1): 65-77. ISSN 2238-832X [<https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/832>].
5. Rocha FAG, Araújo MFF, Costa NDL, Silva RP. O uso terapêutico da flora na história mundial. **Holos**. 2015; 1: 49-61. ISSN 1518-1634. [<https://www.redalyc.org/pdf/4815/481547176007.pdf>].
6. Oliveira GK, Vicente MM, Otenio JK, Carneiro VPP, Pavani M, Velasquez LG *et al*. Etnobotânica, etnofarmacologia e farmacologia das espécies Acanthaceae, Aizoaceae, Alismataceae e Amaranthaceae. **Rev Fitos**. 2019; 13(4): 314-337. e-ISSN 2446.4775. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2019.800>] [<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/800>].
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília; 2021. [acesso em: 12 mar. 2021]. Disponível em: [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico/arquivos/2021-fffb2-final-c-capa2.pdf>].
8. Brasil. Decreto n.º 5.813, de 22 de junho de 2006. **Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências**. Diário Oficial da União; 23 jun. 2006a. [acesso em: 12 mar. 2021]. Disponível em: [<https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=5813&ano=2006&ato=2f0c3ZU50MRpWT7ed>].
9. Brasil. Ministério da saúde. **Portaria Nº 971**, 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília; 2006b. [acesso em: 12 mar. 2021]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html].
10. SINITOX. **Registro de Intoxicações/ dados nacionais/ 2017**. [acesso em: 10 set. 2021]. Disponível em: [<https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>].
11. Quirino GS. Saber científico e etnoconhecimento: é bom pra quê?. **Ciênc Educ**. 2015; 21(2): 273-383. ISSN 1516-7313. [<http://dx.doi.org/10.1590/1516-731320150020002>].
12. Feitosa MHA, Soares LL, Borges GA, Andrade MM, Costa SM. Inserção do Conteúdo Fitoterapia em Cursos da Área de Saúde. **Rev Bras Educ Med**. 2016; 40(2): 197-203. ISSN 0100-5502. [<https://doi.org/10.1590/1981-52712015v40n2e03092014>].
13. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo do Município de Arcoverde – PE**. [acesso em: 01 mai. 2021]. Disponível em: [<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/arcoverde/panorama>].
14. Morais JRG. **Fetape, ações coletivas e natureza: a questão do bioma caatinga de clima semiárido em Pernambuco**. Recife; 2020. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Sociologia] -

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, 2020. [acesso em: 12 mar. 2021]. Disponível em: [\[https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37891\]](https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37891).

15. RAOSOFT. **Sample size calculator**. [acesso em: 12 mar. 2021] Disponível em: [\[http://www.raosoft.com/samplesize.html\]](http://www.raosoft.com/samplesize.html).

16. Reflora. Flora do Brasil 2020. Disponível em: [\[https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/PrincipalUC/PrincipalUC.do\]](https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/PrincipalUC/PrincipalUC.do). Acesso em: 05 nov. 2021.

17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**. 1ª ed. Brasília; 2016. [acesso em: 05 nov. 2021]. Disponível em: [\[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/memento-fitoterapico/memento-fitoterapico.pdf/view\]](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/memento-fitoterapico/memento-fitoterapico.pdf/view).

18. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **PNAD Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio: Acesso à Internet e Posse de Telefone Móvel Celular para Uso Pessoal 2019**. [acesso em: 05 nov. 2021]. Disponível em: [\[https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101794_informativo.pdf\]](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101794_informativo.pdf).

19. Comitê Gestor da Internet no Brasil. **Tic Domicílios: pesquisa sobre o uso das tecnologias de informação e comunicação nos domicílios brasileiros 2018**. [online]. Núcleo de Informação e Coordenação do Ponto BR. São Paulo: Grappa Marketing Editorial; 2019 [acesso em: 05 nov. 2021] Disponível em: [\[https://www.cetic.br/media/docs/publicacoes/2/12225320191028-tic_dom_2018_livro_eletronico.pdf\]](https://www.cetic.br/media/docs/publicacoes/2/12225320191028-tic_dom_2018_livro_eletronico.pdf).

20. Costa BRL. Bola de Neve Virtual: O uso das redes sociais virtuais no processo de coleta de dados de uma pesquisa científica. **RIGS**. 2018; 7(1): 15-37. ISSN 2317-2428. [\[https://periodicos.ufba.br/index.php/rigs/article/view/24649\]](https://periodicos.ufba.br/index.php/rigs/article/view/24649)

21. Alencar EM, Cajaiba RL, Martins JSC, Cordeiro RS, Sousa ES, Sousa V A. Estudo etnobotânico do conhecimento e uso das plantas medicinais no município de Buriticupu, MA, Brasil. **Rev Ibero-Am Ciênc Ambient** 2019; 10(6): 328-38. ISSN 2179-6858. [\[http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2019.006.0028\]](http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2019.006.0028)

22. Vale CMGC, Freitas VF, Silva ARS, Rocha MT, Casimiro LQ, Borges LHMU *et al*. Uso de plantas medicinais por usuários da Atenção Primária à Saúde em Mossoró/RN: contribuição para profissionais prescritores. **Rev Fitos**. 2021; 15(2): 178-191. e-ISSN 2446.4775. [\[https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1071\]](https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1071) [\[https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1071/802\]](https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1071/802).

23. Ramos ES, Damascena RS. Avaliação do Uso de Plantas Medicinais na Academia da Saúde do Município de Rio de Contas/BA. **Rev Mult Psic**. 2018; 12(42) Supl. 1: 75-84. ISSN 1981-1179. [\[https://doi.org/10.14295/idonline.v12i42.1416\]](https://doi.org/10.14295/idonline.v12i42.1416) [\[https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1416/0\]](https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1416/0).

24. Griza SAS, Matos-Rocha TJ, Santosa AF, Costad JG, Mousinho KC. Medicinal plants profile used by the 3rd District population of Maceió-AL. **Braz J Biol**. 2017; 77(4): 794-802. ISSN 1519-6984. [\[https://doi.org/10.1590/1519-6984.01116\]](https://doi.org/10.1590/1519-6984.01116)

25. Melro JCL, Fonseca AS, Silva Júnior JM, Franco SPB, Souza MA, Costa JG *et al*. Ethnorigid study of Medicinal plants used by the population assisted by the “Programa de Saúde da Família” (Family Health Program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. **Braz J Biol**. 2020; 80(2): 410-423. ISSN 1519-6984. [\[https://doi.org/10.1590/1519-6984.214039\]](https://doi.org/10.1590/1519-6984.214039).

26. Gonçalves MMM, Cajaiba RL, Santos WB, Sousa ES, Martins JSC, Pereira KS *et al*. Estudo etnobotânico do conhecimento e uso de plantas medicinais em Santa Luzia, MA, Brasil. **Rev Ibero-Amer Ciênc Ambient**. 2018; 9(5): 12-21. ISSN 2179-6858. [\[http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2018.005.0002\]](http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2018.005.0002).

27. Oliveira VB, Rocha MCA. Levantamento das plantas utilizadas como medicinais na cidade de Caxias - MA: uma perspectiva etnofarmacológica. **Rev Interd.** 2016; 9(4): 43-52. ISSN 2317-5079. [<http://hdl.handle.net/123456789/696>].
28. Baptistel AC, Coutinho JMCP, Lins Neto EMF, Monteiro JM. Plantas medicinais utilizadas na Comunidade Santo Antônio, Currais, Sul do Piauí: um enfoque etnobotânico. **Rev Bras PI Med.** Campinas. 2014; 16(2) Supl. I: 406-425. ISSN 1516-0572. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_137].
29. Oliveira DMS, Lucena EMP. O uso de plantas medicinais por moradores de Quixadá-CE. **Rev Bras PI Med.** 2015; 17(3): 407-412. ISSN 1516-0572. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/13_095].
30. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRFSP). **Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** [online]. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos do CRFSP. 4ª. São Paulo: 2019. [acesso em 05 nov. 2021] Disponível em: [<http://www.crfsp.org.br/images/cartilhas/PlantasMedicinais.pdf>].
31. Gupta SK, Sharma A. Medicinal properties of Zingiber officinale Roscoe - A Review. **IOSR J Pharm Biol Sci.** 2014; 9(5): 124-129. e-ISSN 2278-3008. [<https://www.semanticscholar.org/paper/Medicinal-properties-of-Zingiber-officinale-Roscoe-Gupta-Sharma/feb51489784d880514c34b4050d13415e0950456>].
32. Madeiro AAS, Lima CR. Levantamento etnofarmacológico das plantas medicinais utilizadas pelos usuários da unidade de saúde da família Paulo Leal de Melo em Maceió-AL. **Interf Cient Saúde Amb.** 2017; 5(2): 41-51. e-ISSN 2316-3798. [<https://doi.org/10.17564/2316-3798.2017v5n2p41-52>].
33. Vieira ACM, Andrade, SR, Seixas IMV, Medeiros TKC, Carneiro LSM. **Manual sobre uso racional de plantas medicinais** [online]. 1ª ed. Rio de Janeiro: Cerceau, 2016 [acesso em 05 nov. 2021]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/311736167_Manual_Sobre_Uso_Racional_de_Plantas_Medicinais_-_Volume1].
34. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada-**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; 13 de maio de 2014. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvsm/sau/legis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf]. [acesso em: 12 mar. 2021].
35. Santana MDO, Sá JS, Neves AF, Figueredo PGJ, Viana JÁ. O Poder das plantas medicinais: uma análise histórica e contemporânea sobre a fitoterapia na visão de idosos. **Rev Multideb.** 2018; 2(2): 10-27. ISSN 2594-4568. [<https://revista.faculdadeitop.edu.br/index.php/revista/article/view/116>].
36. Nascimento-Júnior BJ, Lima FMGA, Rocha CRA, Gonçalves RKS, Souto LB, Vieira, DD. Percepções sobre o uso de plantas medicinais por profissionais de áreas rurais e urbanas em cidade no nordeste do Brasil. **Rev Fitos.** 2021; 15(2): 231-241. e-ISSN 2446-4775. [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1048>].
37. Lopes BER, Barbieri MGM, Campos WA. Análise comparativa entre o uso de plantas medicinais e medicamentos industrializados em Rolim de Moura do Guaporé-RO. **Biodiversidade.** 2021; 20(1): 129-138. ISSN 2177-1332. [<https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/biodiversidade/article/view/11963>].
38. Riboldi LS, RIGO MPM. Análise do uso de plantas medicinais medicamentos em habitantes o município de Capitão/RS. **Rev Destaq Acad.** 2019; 11(3): 100-118. ISSN 2176-3070. [<http://dx.doi.org/10.22410/issn.2176-3070.v11i3a2019.2229>].
39. Rossato AE, Pierini MM, Amaral PA, Santos RR, Citadini-Zanette V. **Fitoterapia racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos.** [online]. 1ª ed. Editora UNESC. Florianópolis: DIOSEC, 2012. ISBN: 9788564210523. [acesso em 05 nov. 2021]. Disponível em: [<http://repositorio.unesc.net/handle/1/1628>].

40. Tovilla-Zárate CA *et al*. Hypoglycemic effect of *Carica papaya* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Complement Altern Med**. 2012; 12(236): 1-11. ISSN 1472-6882. [<https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-12-236>].

Histórico do artigo | **Submissão:** 05/01/2022 | **Aceite:** 11/08/2022 | **Publicação:** 30/06/2023

Como citar este artigo: Nascimento LDVL, Barbosa MD, Araújo EFQ. Uso de plantas medicinais: conhecimento da população residente no município de Arcoverde, PE, Brasil. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 218-235. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1401>>. 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.





Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional

Exploitation of brazilian biodiversity as a source of active plant pharmaceutical ingredients (APPIs): challenges for the national pharmaceutical industry

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1440>

Meirelles, Gabriela^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0001-7533-0440>

Ruppelt, Bettina Monika^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0003-1472-6948>

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Farmácia. Avenida Ipiranga, 2752/504 e 606, Santa Cecília, CEP 90160-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Universidade Federal Fluminense (UFF), Faculdade de Farmácia. Rua Mario Viana, 254, Santa Rosa, CEP 85950-000, Niterói, RJ, Brasil.

*Correspondência: gabimeirelles@gmail.com.

Resumo

Embora o Brasil seja um país megabiodiverso, a sua exploração em prol do desenvolvimento de medicamentos ainda é baixa. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi apresentar e analisar os principais desafios da indústria farmacêutica nacional acerca da exploração consciente da biodiversidade nativa como fonte de insumos ativos farmacêuticos vegetais (IFAVs). Foi realizada uma descrição narrativa com dados coletados nas principais bases de dados e em documentos oficiais até outubro de 2021. Os resultados demonstraram que os 341 fitoterápicos registrados na ANVISA, compreendem 88 espécies vegetais, destas, apenas 20% nativas e que houve perda do conhecimento científico-biológico acerca das espécies nativas em virtude de sucessivos ciclos econômicos e que a indústria farmacêutica brasileira, caracterizada pela produção de medicamentos, importação de IFAs e baixos investimentos em PD&I, necessita modificar esse perfil. Com base nos trabalhos analisados foi possível concluir que o Brasil deve assumir a produção de IFAs e superar a defasagem em investimentos e inovação nesta área e, que o país possui potencial para receber investimentos para a produção de IFAVs com a condição de promover políticas que favoreçam a inovação, inserir tecnologias verdes, proteger a propriedade intelectual dos inventores e garantir segurança jurídica aos investidores e/ou pesquisadores.

Palavras-chave: Biodiversidade; Inovação; Indústria farmacêutica; Insumos farmacêuticos; Ativos vegetais.

Abstract

Although Brazil is a megabiodiverse country, its exploitation in favor of drug development is still low. The objective of this work is to present and analyze the main challenges of the national pharmaceutical industry regarding the conscious exploitation of native biodiversity as a source of active pharmaceutical plant ingredients (APPI). A narrative description was conducted with data collected in the main databases and in official documents until October 2021. The results showed that the 341 herbal medicines registered at ANVISA, comprise 88 plant species, only 20% are native and that there was a loss of scientific-biological knowledge about the native species due to successive economic cycles and that the Brazilian pharmaceutical industry, characterized by the production of medicines, import of APIs and low investments in RD&I, needs to change this profile. Based on the analyzed works, it is possible to conclude that Brazil must assume the production of APIs and overcome the lag in investments and innovation in this area, and that the country has the potential to receive investments for the production of IFAVs on condition of promoting policies that favor innovation, inserting green technologies, protecting the intellectual property of inventors and guaranteeing legal certainty for investors and/or researchers.

Keywords: Biodiversity; Innovation; Pharmaceutic industry; Pharmaceutical ingredients; Plant actives.

Introdução

A biodiversidade é conceituada como a variabilidade genética entre diferentes formas de vida incluindo espécies de origens e ecossistemas distintos^[1]. O potencial da biodiversidade em fornecer compostos ativos, estruturas base para o desenvolvimento de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) é enorme. Esse potencial pode ser exemplificado pelo fato que de 1981 até 2019 cerca de 25% dos fármacos aprovados para uso humano foram obtidos de fontes naturais, com ou sem modificações^[2].

Apesar do uso terapêutico das plantas medicinais ser tão antigo quanto o surgimento das primeiras civilizações, o advento da medicina moderna acabou provocando um decaimento na sua utilização para fins de saúde e consequente desqualificação do conhecimento popular, principalmente devido a interesses mercantilistas^[3]. Esse desinteresse refletiu na publicação das três primeiras farmacopeias brasileiras com o número de monografias sobre plantas medicinais reduzindo de 42% na primeira (1926)^[4], para apenas 5% na terceira (1977)^[5]. Após esse período, houve um interesse renovado em espécies vegetais, muito provavelmente devido as recomendações da Organização Mundial da Saúde (Conferência de Alma-Ata, 1978)^[6], o que culminou em 17% de monografias de plantas medicinais na quarta edição (1994)^[7] e um volume exclusivo sobre essas espécies na edição mais atual (2019) que contém 149 monografias^[8].

O Brasil é o maior país da América do Sul e possui a maior biodiversidade do mundo, cerca de 20%. São mais de 116.000 espécies de animais e mais de 200.000 espécies vegetais espalhadas por seis biomas terrestres (Pampa, Mata Atlântica, Cerrado, Pantanal, Caatinga e Amazônia) e três grandes ecossistemas marinhos^[9]. Apesar da extensa biodiversidade no território brasileiro, a sua exploração em prol do desenvolvimento de medicamentos ainda é baixa, visto que os processos inovativos e tecnológicos em conjunto com o baixo investimento na área, são insuficientes. Este fato pode ser observado pelo baixo número de medicamentos fitoterápicos advindos da biodiversidade nativa registrados em comparação com outros países. Cerca de 70% dos fitoterápicos encontrados no mercado farmacêutico nacional contém espécies vegetais não nativas^[10]. Ainda, esses medicamentos representam apenas 5% do mercado

farmacêutico brasileiro^[11]. Apesar da biodiversidade brasileira ser considerada uma fonte rica de substâncias biologicamente ativas para o emprego como potenciais fármacos, o interesse na exploração dessa biodiversidade é quase que exclusivo de empresas internacionais^[12].

Situados em um cenário onde mudanças econômicas em direção a bioeconomia, se fazem necessárias, programas de pesquisa em preservação e políticas públicas são de extrema importância^[13]. Nesse sentido, insere-se o conceito de bioeconomia como a produção de recursos biológicos renováveis e a conversão destes e seus subprodutos em produtos de valor agregado como alimentos, rações, medicamentos (à partir do acesso ao patrimônio genético, a biodiversidade) e bioenergia^[14].

O panorama da fitoterapia no Brasil ganhou força com a publicação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNFPM)^[15] e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), em 2006, esta última atualizada em 2015^[16]. Ainda, o marco regulatório da biodiversidade^[17] veio para minimizar os riscos da exploração não controlada da biodiversidade, regulamentando acesso ao patrimônio genético, proteção e acesso aos conhecimentos tradicionais associados. As legislações sanitárias, por sua vez, foram atualizadas trazendo conceitos internacionalmente harmonizados de controle de qualidade, segurança e eficácia^[18].

Apesar dos avanços, ainda há um longo caminho a ser percorrido no sentido da promoção do uso responsável da biodiversidade pela indústria farmacêutica. Dado o enorme potencial da exploração da biodiversidade em prol da pesquisa, desenvolvimento, inovação e produção de medicamentos ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas apesar dos avanços observados nos últimos anos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi apresentar e analisar os principais desafios da indústria farmacêutica nacional acerca da exploração consciente da biodiversidade nativa como fonte de IFAVs tanto para a produção de medicamentos fitoterápicos quanto para o descobrimento de novos fármacos.

Material e Métodos

A proposta deste trabalho foi redigir uma descrição narrativa acerca dos principais desafios a serem enfrentados pela indústria farmacêutica brasileira no que diz respeito a exploração da biodiversidade como fonte de IFAVs. O levantamento dos dados foi realizado de abril até outubro de 2021 utilizando cinco bases de dados disponíveis: Scopus, Pubmed, Web of Science, Science Direct e SciELO. Os documentos (leis, resoluções, políticas públicas específicas e afins) e sites oficiais também foram consultados para a coleta de dados. As teses de doutorado e dissertações de mestrado sobre o tema foram incluídas através do catálogo de teses de dissertações da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Para realizar a busca dos artigos na literatura científica, foram utilizados os descritores: “*medicinal plants*”, “*innovation*”, “*patents*”, “*intellectual property*”, “*herbal medicine*”, “*brazilian biodiversity*”, “*phytotherapy*”, “*brazilian pharmaceutical market*”, “*bioeconomy*” em inglês e português. Os artigos que não consideraram o cenário farmacêutico brasileiro acerca da produção de IFAVs a partir da biodiversidade foram automaticamente excluídos. É importante ressaltar que os dados relativos à pesquisa de fitoterápicos registrados na ANVISA foram obtidos através de busca direta no *website*.

Resultados e Discussão

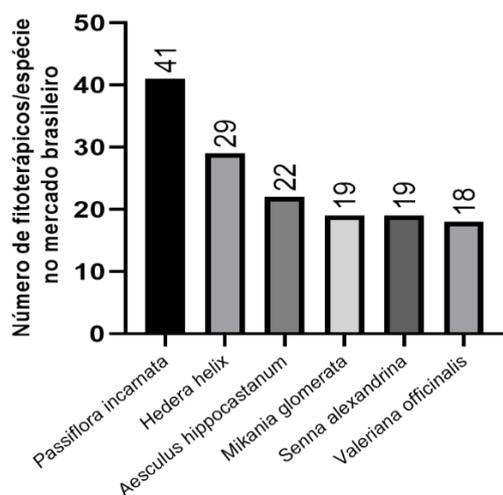
Cenário atual

Em 2021 havia 341 medicamentos fitoterápicos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), destes 314 fitoterápicos simples (apenas uma espécie vegetal) e 27 compostos (mais de uma espécie vegetal). Ao total, 88 espécies vegetais distintas são utilizadas na produção destes medicamentos, sendo aproximadamente 20% espécies nativas do Brasil.

Em relação a IFAVs isolados da biodiversidade brasileira podemos citar alguns casos de sucesso como o captopril, desenvolvido a partir de um peptídeo isolado do veneno da *Bothrops jararaca* (jararaca); a naftoquinona, lapachol, isolada pela primeira vez de *Handroanthus impetiginosus* (Mart ex DC.) (ipê-roxo), utilizado no século 19 para tratar casos de malária, que serviu de protótipo para a síntese do fármaco antimalárico atovaquona^[19].

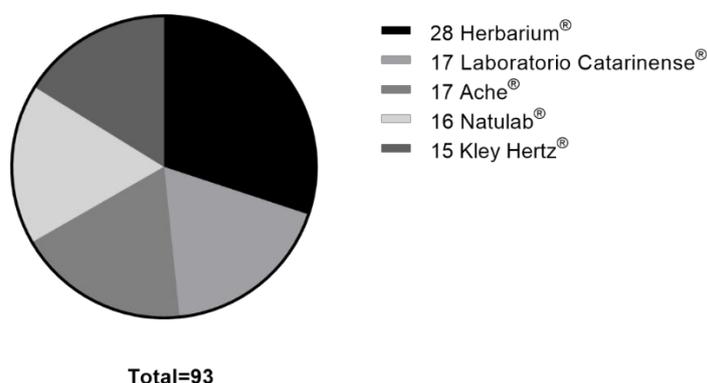
As espécies predominantes nos fitoterápicos inseridos no mercado brasileiro estão representadas na **FIGURA 1**, sendo destas apenas *Mikania glomerata* Spreng. (guaco), nativa do país.

FIGURA 1: Principais espécies encontradas em fitoterápicos no mercado brasileiro.



O Brasil possui aproximadamente 441 laboratórios farmacêuticos regularizados (20,18% de origem internacional e 79,82% de origem nacional), 68 são produtores de fitoterápicos, a maioria, localizados nas regiões sul-sudeste^[20]. Destaca-se a empresa Herbarium® com uma fatia de cerca de 8% do mercado de medicamentos fitoterápicos (**FIGURA 2**). Surpreendentemente não há laboratórios farmacêuticos na região Norte apesar dessa área ser uma das mais ricas em biodiversidade, com a presença da floresta amazônica. Os dados demonstraram o potencial deste mercado a ser explorado. Com o intuito de estimular o uso de matérias-primas advindas da região norte, foram definidas as zonas francas verdes, que garantem benefícios fiscais aquelas indústrias que se instalem e utilizem matérias-primas dos estados do Norte (Amapá, Amazonas, Acre e Rondônia) a fim de estimular o desenvolvimento e produção de medicamentos fitoterápicos nesses estados^[21].

FIGURA 2: Principais laboratórios produtores (nº de medicamentos) de fitoterápicos no mercado brasileiro.



Desafios a serem enfrentados pela Indústria Farmacêutica Nacional

Um país megabiodiverso que não investe nos seus recursos naturais

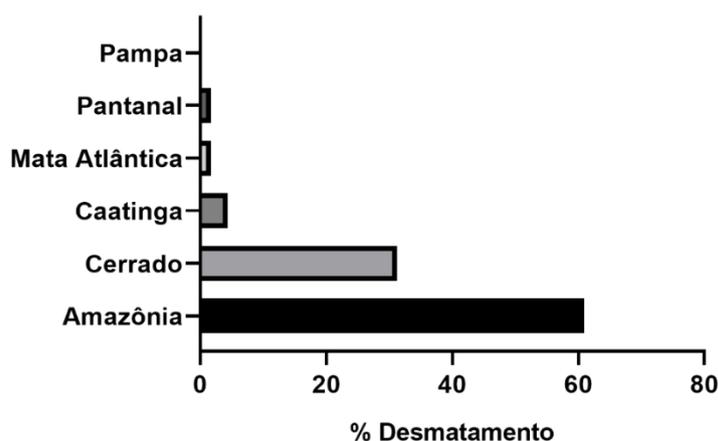
O Brasil detém a maior biodiversidade do planeta com cerca de 20% das espécies vivas ocorrendo no seu território. Em extensão territorial o país possui 8.516 milhões de km² que abarca seis biomas terrestres: Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pantanal e Pampa^[22].

Apesar da rica biodiversidade, a vegetação nativa tem sofrido um processo intenso e contínuo de destruição resultante de diferentes ciclos econômicos^[23] (**FIGURA 3**). O interesse econômico nos recursos naturais brasileiros data do período da colonização (*Caesalpinia echinata* Lam. (Fabaceae), pau-brasil). A área costeira brasileira começou a ser explorada desde seu descobrimento e, atualmente cerca de 72% da população vive nessa região que concentra 80% do Produto Interno Bruto (PIB) Nacional. Com essa ocupação a área costeira, que abriga o bioma Mata Atlântica, hoje possui apenas 12,4% da sua área original com vegetação^[24].

Os biomas Cerrado e Mata Atlântica são considerados pontos críticos devido a acelerada perda da diversidade biológica em função da urbanização, agricultura e estilo de vida. A vegetação sofre o impacto da expansão da pecuária, produção de etanol, monoculturas como a da soja (*Glycine max* L. Merr.) e a construção de grandes hidroelétricas^[24].

Os biomas citados nos parágrafos anteriores possuem várias espécies que estão ameaçadas de extinção e, dessa forma, o conhecimento científico-biológico corre o risco de ser perdido visto que apenas cerca de 0,5% das 300.000 espécies são reconhecidas e catalogadas^[26]. Além disso, considerando a perda do conhecimento tradicional associado ao uso dessas espécies, estruturas únicas que poderiam ser potenciais IFAVs, fitofármacos ou componentes de medicamentos fitoterápicos, podem ser extintas. Essa situação necessita ser revertida e através de pesquisas interdisciplinares envolvendo, químicos, biólogos, farmacêuticos, botânicos e farmacologistas dedicados a exploração racional e conservação da biodiversidade brasileira^[27].

FIGURA 3: % de desmatamento dos biomas brasileiros relativo ao ano de 2020.



Fonte: adaptado de Mapbiomas.org^[25].

A produção industrial local de fitoprodutos, se existente, poderá distribuir benefícios além dos *royalties*, estimulando assim o desenvolvimento da biotecnologia, melhoramento genético e propagação em regiões onde o impacto da produção industrial e do meio ambiente possa ser direcionado para a proteção do meio ambiente. Esses benefícios possuem potencial de serem repassados para parceiros locais por meio de programas nacionais, estimulando assim a agricultura local. É necessário direcionar a cadeia produtiva com o intuito de facilitar a articulação ampla dos interesses e prioridades nacional, regional e local para garantir as condições de competitividade, sobrevivência e inovação nesse processo. Não se pode deixar de mencionar que a construção de condições para o desenvolvimento de fitoprodutos a partir dos biomas brasileiros poderá ser benéfica, visto que os conhecimentos científicos e tácito se somarão a cultura e ao uso tradicional^[28].

Especificamente focando em IFAVs, o Brasil apresenta duas características fundamentais para o desenvolvimento desses produtos a partir da biodiversidade vegetal: uma biodiversidade enorme e o uso tradicional de plantas medicinais difundido. O país conta com mais de 305 etnias indígenas que se comunicam em cerca de 270 idiomas diferentes, além de diversas comunidades tradicionais e locais (quilombolas, caiçaras, seringueiros, entre outros) e agricultores familiares que possuem conhecimentos tradicionais únicos associados a biodiversidade^[29].

No entanto, o número de fármacos derivados de espécies vegetais da biodiversidade brasileira e da medicina tradicional do país é modesto. Algumas hipóteses podem ser pontuadas sobre os motivos pelos quais existem poucos produtos da biodiversidade brasileira no mercado, dentre elas: (i) grande oligopolização do setor de medicamentos e fármacos no plano nacional e internacional, que acaba por inibir investimentos de laboratórios de menor porte; (ii) alto custo de processos de PD&I e legislação da área que acaba levando a uma grande incerteza de retorno dos investimentos realizados; (iii) ausência de uma política industrial e tecnológica efetiva para estímulo de pesquisas e exploração econômica da biodiversidade brasileira como fonte de IFAs; (iv) falta de legislações específicas de direito de propriedade industrial, permitindo um maior investimento dos laboratórios brasileiros na produção de medicamentos a partir da biodiversidade^[30].

O Brasil possui uma base científica sólida para a pesquisa em plantas medicinais, resultante de aproximadamente 70 anos de fomentos governamentais em universidades públicas e institutos de pesquisa. Esse fato resultou em um número grande de artigos científicos de qualidade na literatura científica, porém parece existir uma correlação negativa entre número de artigos científicos com foco na biodiversidade brasileira e número de produtos inovadores no mercado^[31]. As publicações científicas podem ser consideradas importantes indicadores de conhecimento da área e a falta de estudos sobre plantas medicinais e serviços de fitoterapia no Brasil constitui um dos principais desafios para a implementação definitiva da fitoterapia no Brasil. Apesar de várias iniciativas de sucesso, há poucas informações sobre plantas genuinamente oriundas da biodiversidade brasileira acerca do uso terapêutico, segurança e eficácia, protocolos de controle de qualidade e ensaios clínicos^[10,32].

Indústria Farmacêutica Nacional e Inovação

O setor farmacêutico consiste em um ramo da economia que agrupa atividades envolvidas na produção, comercialização e transporte de farmoquímicos, medicamentos e produtos farmacêuticos. Esse setor é caracterizado por grandes investimentos em pesquisa, desenvolvimento e inovação e pela sua base científica bem consolidada^[33].

O mercado anual de medicamentos vale cerca de 1,1 trilhões de dólares, sendo que aproximadamente 41% desses medicamentos são originados direta ou indiretamente de produtos naturais, incluindo plantas (25%), microrganismos (13%) e animais (~ 3%). Os produtos naturais constituem uma fonte bastante significativa de fármacos ou protótipos de fármacos para o desenvolvimento das indústrias farmacêuticas. Alguns exemplos claros, que viraram carros chefe de indústrias farmacêuticas são as estatinas (anticolesterol), o captopril e o enalapril (anti-hipertensivos), a ciclosporina e o tacrolimus (imunossupressores)^[31].

Vargas e colaboradores^[33] descreveram a indústria farmacêutica internacional como um oligopólio que se baseia em ciência e no qual sua diferenciação se dá por meio da PD&I. De acordo com os autores, o setor farmacêutico vem sofrendo alterações nas últimas décadas em virtude da concorrência, que é alicerçada em algumas tendências importantes: (i) aumento do mercado mundial de produtos farmacêuticos; (ii) aumento da pressão de indústrias multinacionais pela expiração de patentes; (iii) redução da produtividade dos setores de PD&I, reduzindo a entrada no mercado de produtos inovadores com alto valor agregado; (iv) crescimento da oferta de genéricos e por fim; (v) alterações dos marcos regulatórios. Além disso, se observa redução de investimentos em PD&I e aumento dos preços de medicamentos, pelo processo de financeirização das indústrias farmacêuticas multinacionais^[34]. Tais mudanças no mercado farmacêutico internacional exercem impacto direto no mercado farmacêutico nacional, caracterizado pela produção de medicamentos, importação de IFAs e baixo investimento em PD&I^[35]. Apesar de figurar entre os dez maiores mercados mundiais, o país não foi capaz de integrar a cadeia farmacêutica com tecnologia e inovação^[20].

Pelo exposto acima, as alterações de mercado fazem com que a indústria farmacêutica brasileira apresente um papel marginal no setor farmacêutico mundial^[36]. O aumento da concorrência provocou no país uma maior concentração industrial, desenvolvimento acentuado de empresas nacionais quanto a oferta local de medicamentos, muito em função da produção de genéricos, e o baixo investimento em PD&I. Dados de 2014, apontam que os investimentos tanto das indústrias farmacêuticas nacionais quanto internacionais instaladas no país, são de percentuais ainda baixos de 4,9 e 1,4%, respectivamente, em relação a receita líquida de vendas^[37]. O baixo investimento em PD&I pelas indústrias farmacêuticas nacionais se relaciona

intimamente com a ausência do perfil inovador dessas empresas e, por consequência, com a participação quase nula no mercado de produtos inovadores. Por outro lado, o mercado brasileiro de medicamentos movimentou R\$ 76,98 bilhões (US\$ 15,02 bilhões) em 2020^[20].

Para superar a defasagem da inovação de medicamentos, tanto de fitoterápicos ou de medicamentos com ativos sintéticos, o Brasil necessita assumir a produção dos IFAs. Durante a pandemia do coronavírus foi possível perceber que o país é totalmente dependente do mercado externo. Para tanto, é extremamente necessário que o Brasil coloque em prática um sistema nacional de inovação, fortalecendo a tríplice aliança entre empresas, universidades e/ou institutos de pesquisa e governo.

Analisando a inovação no Brasil desde os primeiros passos, podemos compreender parcialmente por que o país se encontra nessa situação de defasagem. A partir da 2ª Conferência Nacional da Ciência, Tecnologia e Inovação (2001), o Brasil passou a incorporar o termo na sua política. A 3ª Conferência Nacional da Ciência, Tecnologia e Inovação (2005), por sua vez, enfatizou o potencial de inovação para o desenvolvimento da indústria nacional, dinamização das economias regionais e diminuição das desigualdades^[38]. Em 2004, ocorreu a aprovação da Lei da inovação nº 10.973^[39], alterada pela Lei nº 13.243/2016^[40] e regulamentada pelo Decreto nº 9.283/2018^[41], e da Lei do Bem nº 11.196/2005^[42] no ano seguinte. Essas leis foram criadas para estabelecer mecanismos com o intuito de facilitar a circulação de pesquisadores entre dois atores da tríplice aliança (instituições de pesquisa e/ou universidades e empresas)^[38,43]. Assim, almejava-se redução significativa na burocracia envolvida em atividades de pesquisa científica, com a finalidade de proporcionar maior articulação entre agentes de pesquisa com empresas de cunho inovador. Dentre as mudanças impostas pelas referidas leis podemos citar: a formalização de institutos de ciência e tecnologia (ICT'S) privadas, formação de núcleos de inovação tecnológica (NITs), diminuição de entraves para a importação de insumos para P&D e formalização de estímulo à atividade inovadora.

O Estado considera que um panorama favorável à inovação ocorra por meio de apoio a arranjos territoriais, com a formação de Ecossistemas de Inovação, ou incentivo a interação entre os atores do Sistema de Inovação Brasileiro. O decreto nº 9.283/2018 institucionaliza o Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação^[41] sob o regime da Estratégia de Ciência, Tecnologia e Inovação (ENCTI) (2016-2022) pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) objetiva nortear ações que contribuam para o desenvolvimento nacional através de iniciativas que valorizem o avanço do conhecimento e da inovação.

Diante do exposto, podem-se elencar os pilares fundamentais do sistema de inovação no Brasil como: pesquisa, infraestrutura, financiamento, recursos humanos e inovação. A partir do fortalecimento desses pilares é que a promoção da expansão, consolidação e integração do sistema nacional de inovação pode ocorrer. A ENCTI visava colocar o Brasil em um patamar diferenciado de desenvolvimento tecnológico a longo e médio prazo, com o intuito de superar o atraso em relação a outros países. Além disso, pode-se afirmar que quanto maior o número de interações entre grandes empresas, governo, principalmente agências de fomento como o CNPq e a FINEP, por exemplo, e ICT's maior será a probabilidade de gerar inovação. O fortalecimento dessas instituições e principalmente a descentralização de suas ações é fundamental, não apenas para reduzir o atraso tecnológico, mas também reduzir as desigualdades^[44].

Apesar de todas as políticas em prol da inovação citadas anteriormente, poucas delas foram colocadas efetivamente em prática, fazendo com que o país não possua um sistema com características inovadoras. Não se pode deixar de citar o desmonte do Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação pelo

governo atual (2018-2022), que inclui o contingenciamento e corte de verbas do CNPq, por exemplo. A proposta orçamentaria para 2021, revelou decréscimo de investimentos públicos de R\$ 75 bilhões em 2014 para R\$ 25,1 bilhões em 2020. Recentemente, o CNPq, sofreu um corte orçamentário de 92%, cerca de R\$ 690 milhões de reais. Cita-se, ainda, a CAPES com recursos que despencaram de R\$ 7,7 bilhões (2015) para R\$ 2,9 bilhões (2021). Somado a isso, universidades e institutos federais acumulam perdas sucessivas nos seus recursos.

Outro ponto a ser mencionado em relação a ausência de inovação e independência do Brasil na área de medicamentos é a falta do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) atuante. O conceito de CEIS foi desenvolvido na década de 2000 para demonstrar a relação indissociável entre saúde e desenvolvimento, considerando a saúde, o sistema de produção e de inovação com parte indissociável de um padrão de desenvolvimento^[45].

Indústria Farmacêutica Nacional e Medicamentos da Biodiversidade vegetal

A Portaria nº 22, de 30 de outubro de 1967, publicada pelo Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia constituiu o primeiro ato normativo a estabelecer regras para o emprego de preparações fitoterápicas no Brasil, muito em função aos efeitos adversos apresentados pela talidomida. Nessa época, para se obter o registro e licença de comercialização de um produto fitoterápico era necessária a apresentação de um relatório contendo informações sobre a produção, controle, eficácia e segurança desse produto. Apesar de uma fundamentação técnica adequada, a Portaria não foi capaz de organizar o segmento da indústria nacional de fitoterápicos^[46].

No início dos anos 80, o Ministério da Saúde definiu Diretrizes e Prioridades de Investigação em Saúde, dentre elas o estudo aprofundado das plantas medicinais. Com o intuito de estimular os estudos de eficácia e segurança das plantas medicinais e fitoterápicos utilizados no país, em 1982 foi implementado o “Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos do Ministério da Saúde” (PPPM/CEME).

Em 1991, o Conselho Federal de Medicina (CFM) reconheceu a Fitoterapia como método farmacêutico e em 1995, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, instituiu e normatizou o registro de produtos fitoterápicos, influenciada pelas regulamentações da OMS da época (1991), para que países membros estabelecessem suas regulamentações sobre a fitoterapia^[47]. O conceito de medicamento fitoterápico (*herbal medicine*) começou a ser discutido apenas na década de 90, o que se tinha anteriormente era o uso de preparações empregando plantas medicinais.

A Portaria nº 06, de 31 de janeiro de 1995, da Secretaria de Vigilância Sanitária^[48] se constituiu um marco regulatório importante dos fitoterápicos brasileiros, sendo a primeira norma moderna a regulamentar essa classe de medicamentos. Essa Portaria concedeu a Indústria Farmacêutica prazos de 5 anos para a comprovação da inexistência de toxicidade e 10 anos para a comprovação da eficácia dos produtos que já estavam no mercado. A sua atualização se deu por meio da RDC nº 17/2000^[49], RDC nº 48/2004^[50] e mais recentemente RDC nº 26/2014^[18]. Além de ser um marco regulatório, a Portaria também regulamentou a isenção de registro previsto na lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976^[51], no caso de fitoterápicos descritos em monografias da farmacopeia brasileira ou outro compêndio oficial aceito.

A partir da publicação da Portaria nº 06/1995, muitas indústrias de fitoterápicos se viram obrigadas a retirar seus produtos do mercado e destas algumas encerraram suas atividades, revelando uma lacuna significativa entre realidade de infraestrutura e formação de recursos humanos do setor e as exigências de qualidade requeridas pelos órgãos regulatórios. Uma das principais barreiras encontradas, foi a limitação analítica das empresas para seus produtos no sentido de que a quantificação dos marcadores químicos escolhidos era dificultada pela complexidade da composição química dos medicamentos, que em sua maioria era composto de mais de uma espécie vegetal. Outro ponto a ser citado foi a dificuldade em encontrar laboratórios especializados que oferecessem os ensaios de toxicidade e segurança^[46].

Em 2006, foi aprovada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), apresentando-se como um instrumento que reunia as diretrizes do SUS e uma proposta inovadora que considerava as práticas de saúde não convencionais e trazia uma concepção ampliada do processo saúde-doença, reconhecendo o importante papel do usuário do serviço como ator e participante dessa dinâmica. A PNPIC foi formulada, aplicada e implementada de forma transversal com o intuito de trazer avanços para a área de saúde no país. Essa política se baseou dentro outros fatores, nas recomendações da OMS aos Estados membros para a formulação de políticas visando a integração de sistemas médicos complexos e recursos terapêuticos (Medicina Tradicional e Complementar/Alternativa ou Práticas Integrativas Complementares) aos Sistemas Oficiais de Saúde. Ainda, se relaciona com a política nacional de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos (PNPMF) visto que esta estabelece diretrizes para toda a cadeia produtiva, fortalece ações/serviços com planta medicinais e fitoterápicos.

A PNPMF teve como base a conferência de Alma-Ata (1978)^[6] da OMS que estimula a atenção primária à saúde, as recomendações da OMS para o uso de plantas medicinais e fitoterápicos (*herbal medicines*), a convenção sobre a diversidade biológica (uso sustentável da biodiversidade, repartição justa e equitativa de benefícios provenientes de recursos genéticos), a constituição Federal^[52] e Lei 8080/1990^[53] (condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes), as recomendações das conferências nacionais de saúde e políticas nacionais voltadas para plantas medicinais e fitoterápicos, o potencial do Brasil para o desenvolvimento do setor de plantas medicinais e fitoterápicos e por fim, necessidade de inserção do desenvolvimento sustentável na formulação e implementação de políticas públicas.

Apesar de importantes, as iniciativas governamentais para impulsionar toda a cadeia produtiva de fitoterápicos fracassaram em parte, muito provavelmente devido aos recursos limitados, ausência de coordenação com a agência regulatória brasileira (ANVISA), desatualização da política pública relacionada a plantas medicinais e fitoterápicos (PNPMF), implementação fracassada das diretrizes da PNPMF, entre outros.

Não há um consenso mundial nas legislações acerca de fitoterápicos e plantas medicinais. Devido a particularidades regionais, há uma variedade de sistemas regulatórios para fitoterápicos e preparações a base de plantas medicinais e esses sistemas não podem ser considerados como certo ou errado. Por exemplo, a regulamentação no Canadá utiliza o termo “produtos naturais para a saúde” para um extenso grupo de produtos que incluem vitaminas e minerais. Nos Estados Unidos, por outro lado, o termo “botânicos” é aplicado, embora poucos produtos medicinais sejam aprovados nessa categoria, sendo a maioria do mercado denominado de “suplementos alimentares”^[54].

Na União Europeia, os produtos são divididos em duas categorias: suplementos ou medicamentos. Os suplementos alimentares estão regulamentados como alimentos sob a diretiva 2002/46/EC^[55]. Os medicamentos fitoterápicos, por sua vez, são classificados como medicamentos e regulamentados pela diretiva na União Europeia 2004/24/EC^[56]. A segurança, eficácia e autorizações pré-mercado são ditadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA)^[57]. Os cidadãos na União Europeia possuem diferentes opções para o acesso a medicina tradicional chinesa, embora essas opções possam diferir em detalhes a nível nacional. Além disso, a Diretoria Europeia para a qualidade de medicamentos e cuidados em saúde (EDQM) promove a implementação e monitoramento da aplicação de padrões de qualidade em produtos medicinais^[58]. Os padrões harmonizados são publicados na Farmacopeia Europeia após adoção pela Comissão.

A norma atual que regulamenta os medicamentos fitoterápicos no Brasil é a RDC nº 26/2014^[18], como exposto anteriormente. Entretanto, atualmente a ANVISA está propondo harmonização regulatória com a Comissão Europeia, o que pode vir a ser mais um entrave no setor nacional de fitoterápicos. Partindo-se do princípio que o conceito de extrato da farmacopeia brasileira difere do conceito de extrato utilizado pela comunidade europeia, se a legislação brasileira for efetivamente harmonizada com aquela existente na União Europeia, as empresas terão que fazer uma readequação em seus produtos que já estão no mercado e provavelmente alguns produtos não voltarão as prateleiras, em virtude da crise econômica brasileira e a inviabilidade de modificar toda uma linha de produção. Assim, a harmonização poderia provocar efeitos semelhantes àqueles provocados pela Portaria nº 06/1995, enfraquecendo a indústria nacional de fitoterápicos. A convergência regulatória, por outro lado, poderia trazer vantagens por respeitar as particularidades de cada país. Ainda, dentro do próprio país a implementação de políticas públicas que respeitem a biodiversidade sociocultural local traria grandes ganhos.

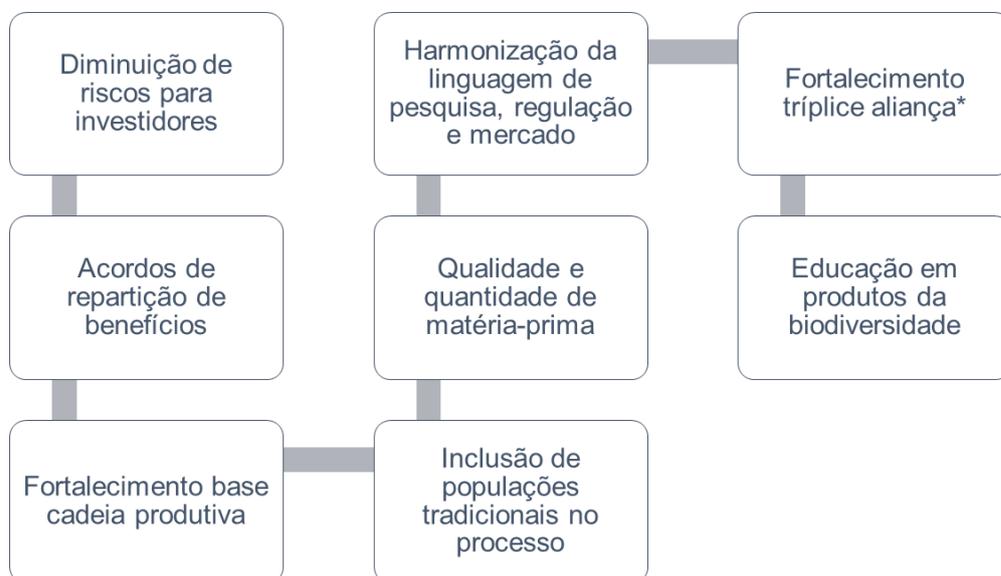
Cabe lembrar que a maioria das legislações da ANVISA em relação a fitoterápicos e plantas medicinais trata de espécies vegetais exóticas, o que não fortalece a cadeia produtiva nacional de medicamentos da biodiversidade. O Brasil possui tecnologia, recursos humanos totalmente capacitados para o desenvolvimento desses produtos, porém os entraves regulatórios e políticos como a falta de implementação de políticas públicas, acabam por desestimular as empresas e as pessoas que trabalham no setor. Alguns passos importantes para o fortalecimento da cadeia produtiva de fitoterápicos estão apresentados na **FIGURA 4**.

Evidências sugerem que ao longo das décadas de 1990 e de 2010 o número de fármacos aprovados pelo FDA sofreu redução. Foram aprovados 45 fármacos na década de 1990 e 21 na década de 2010^[60]. Isso fez com que as indústrias farmacêuticas ficassem sob pressão para aumentar o número de medicamentos lançados no mercado, e como resultado, muitas empresas farmacêuticas acabaram por abandonar seus programas de investimento de fármacos a partir da biodiversidade^[61]. Algumas razões para esse abandono já foram citadas anteriormente, outras incluem baixos rendimentos e rotas sintéticas muito extensas ou por vezes inexistentes para alcançar a estrutura molecular^[62].

Em face da biodiversidade brasileira, o mercado nacional de fitoterápicos é modesto^[11]. Observou-se uma redução de 72% no número de registros no Brasil entre os anos de 2009 à 2015^[36]. A despeito da redução do número de produtos comercializados, o valor de mercado de fitoterápicos no Brasil aumentou nos últimos anos, sendo as principais classes terapêuticas os hipnóticos e sedativos (US\$ 83,1 milhões), e os expectorantes (US\$ 72,6 milhões). Nesse contexto, podemos perceber que até mesmo plantas que estão incluídas na lista de registro simplificado da ANVISA^[63] ainda não possuem fitoterápico na prateleira das

farmácias, como por exemplo *Allium sativum* L., *Mentha x piperita* L., *Pimpinella anisum* L., e *Sambucus nigra* L. confirmando o enorme potencial ainda a ser explorado nessa área^[40].

FIGURA 4: Passos importantes para o fortalecimento da cadeia produtiva de fitoterápicos no Brasil.



Fonte: adaptado de Viali^[58].

*Tríplice aliança: aliança entre instituições de pesquisa e/ou universidades e empresas.

Além do desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos, a exploração da biodiversidade brasileira para fins medicinais inclui a validação de plantas medicinais e seu desenvolvimento como medicamentos. Nesse sentido, a ANVISA possui um papel muito importante para que o medicamento chegue na população com qualidade, segurança e eficácia. Como produtos relevantes lançados no mercado nos últimos anos podemos citar Acheflan[®] (*Cordia curassavica* (Jacq.) Roem. & Schult.), Melagrião[®] (*Mikania glomerata* Spreng.) e Fitoscar[®] (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville). Não podemos deixar de mencionar que dentre os 12 fitoterápicos presentes na Lista de Medicamentos Essenciais do SUS, 7 são produzidos a partir de espécies exóticas^[64]. Além disso, das 41 espécies citadas nas listas de registro simplificado da ANVISA, apenas 6 (14,63%) são nativas^[63].

Propriedade intelectual

Além de o Brasil ser o sétimo maior mercado farmacêutico mundial em faturamento, o país é um dos maiores mercados da América Latina. O consumo de medicamentos no varejo representa cerca de 70% do faturamento da indústria farmacêutica.

O setor dos genéricos é um dos que mais cresce no Brasil. A política governamental se baseia em promover a produção nacional dos genéricos, medicamentos essenciais, vacinas e de insulina. Para tanto, investimentos foram realizados na produção local, tecnologia e fármacos para o tratamento de problemas de saúde como doenças do sistema cardiovascular, anti-infecciosos, medicamentos para combater doenças intestinais e do sistema nervoso central. Assim o mercado de genéricos se tornou altamente

rentável no Brasil com valores de aproximadamente 9,8 bilhões de dólares em 2019, porém sem qualquer tipo de processo inovativo^[20].

Apesar de o mercado farmacêutico brasileiro ser interessante e possuir a presença de indústrias nacionais e multinacionais de alto poder de inovação, o escritório de representação comercial dos Estados Unidos colocara o Brasil na “lista de observação”, isto é, na lista de países que chamam atenção por violarem os direitos de propriedade intelectual e o cumprimento das leis^[65]. Alguns pontos chave dessa posição do Brasil consistem em padrões de patenteabilidade, proteção de dados, controle de preços governamentais e revisão inapropriada das patentes farmacêuticas de aplicação pela ANVISA. Embora não exista uma barreira declarada, em relação a patenteabilidade a respeito de invenções secundárias e polimórficas no estatuto de propriedade intelectual brasileiro, essas invenções têm sido contestadas pela ANVISA desestimulando as empresas farmacêuticas em proteger seus produtos^[66].

A patente pode ser conceituada como um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos titulares, ou outras pessoas físicas ou jurídicas, detentoras de direito sobre criação. De posse deste direito, o inventor ou detentor da patente fica autorizado de impedir terceiros, sem seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar produto objeto de sua patente e/ou processo ou produto obtido diretamente por processo por ele patenteando^[67].

O uso do sistema de patentes para a proteção do patrimônio genético e/ou conhecimento tradicional é um tema bastante controverso. Qualquer grau de uniformidade multilateral na proteção da propriedade intelectual via sistema de patentes esbarra em barreiras diplomáticas nos escritórios do WTO (World Trade Organization) e WIPO (World Intellectual Property Organization), com a falta de consenso durante discussões sobre a obrigação da divulgação da fonte da diversidade genética ou conhecimento tradicional através do sistema de patentes. Entretanto, muitos países em desenvolvimento descrevem suas próprias legislações para o acesso ao patrimônio genético, por vezes, inefetivas para evitar a exploração da biodiversidade local por outros^[68].

De acordo com MYERS e colaboradores^[26], 44% de todas as plantas vasculares e 35% de todas as espécies dos quatro grupos de vertebrados são confinados em apenas 25 pontos de biodiversidade (*hotspots*), que compreendem apenas 1,4% da superfície do planeta terra. Dentre os 25 pontos analisados, a maioria está localizada em territórios pouco desenvolvidos ou em desenvolvimento, onde a biodiversidade é raramente convertida em riqueza econômica.

No Brasil, os processos de obtenção IFAVs (extratos ou compostos isolados) podem ser patenteados e, com isso, a produção nacional de fitoterápicos pode se beneficiar da proteção intelectual por meio do sistema de patentes regido pela Lei de Propriedade Industrial nº 9279/1996^[69,70]. Em diversos países, o patenteamento do extrato de plantas *per se* e não apenas do processo de sua obtenção, é possível, sendo um dos fatores apontados por autores pelos quais há tantos casos de patenteamento de produtos da biodiversidade brasileira fora do Brasil^[71].

Para que uma patente seja concedida, a anterioridade é importante, facilitando em qual aspecto o produto poderá ser patenteado e quais outras invenções sobre o mesmo tema já existem, além de poder proporcionar avanços no produto da patente a ser pleiteada. Além disso, requisitos mínimos (atividade inventiva, aplicabilidade industrial e novidade) na redação da patente além dos requisitos técnicos formais,

tais como requerimento, relatório descritivo, reivindicações, desenhos (se necessário) devem ser cumpridos. No entanto, apesar das instruções normativas do INPI que fornecem as diretrizes de redação de patentes, a qualidade da redação de patentes depositadas para fitoterápicos e o entendimento do que é patenteável ou não, não são obedecidos na maioria dos casos [69,70].

De acordo com levantamento realizado por França *et al.* [72], 1977 pedidos de patentes depositados no Brasil foram publicados entre 1995-2017, no âmbito da tecnologia relacionada a fitoterápicos. Destas, 876 pedidos tinham prioridade de publicação no Brasil, sendo 1106 pedidos (55,9%) com prioridade não brasileira, ou seja, de inventores de outros países. Os países com maior número de patentes depositadas no Brasil, além do próprio, foram Estados Unidos (432), França (102), Alemanha (78), Reino Unido (49), Itália (46), Japão (45), República da Coreia (32), sendo todos os países citados detentores de programas de proteção para fitoterápicos em seus territórios. Uma possibilidade relatada pelos autores em relação ao baixo número de patentes depositadas por brasileiros, é que os inventores tenham preferido depositar o primeiro pedido de patente (prioridade) em outro país, o que ocasionaria a diminuição dos documentos com prioridade computados.

No mesmo trabalho citado no parágrafo anterior, ficou evidenciada a baixa participação de empresas nos pedidos de patente (17%) e baixa interação com outros atores em cotitularidade (2%). No Brasil, destacam-se os inventores independentes (43%), individuais autônomos ou vinculados a alguma instituição ou empresa, como os que mais depositam patentes no setor de fitoterápicos. Os inventores independentes não contam com a capacitação oferecida pelos NITs e por sua estrutura, no acompanhamento dos depósitos de pedidos de patente. Esse fato ajuda a explicar o porquê de 377 depósitos apenas 4 pedidos alcançaram sucesso. Além disso, a MP 2186-16 [73], onde havia a instrução que a solicitação de acesso a componente do patrimônio genético deveria ser por instituição e não pessoa física levou ao arquivamento de muitas patentes depositadas por inventores independentes.

Nas últimas décadas, uma redução significativa dos investimentos da indústria farmacêutica em produtos derivados da biodiversidade foi observada. Esse interesse reduzido ocorreu devido a um conjunto de fatores políticos, técnicos e econômicos [74]. Politicamente, conflitos entre dinâmica industrial e PD&I de países desenvolvidos e abundância de recursos naturais de países em desenvolvimento se tornaram importantes. Países como o Brasil, tentaram se defender da biopirataria com a promulgação de leis, como Lei da biodiversidade nº 13.123/2015 [17]. Grandes empresas farmacêuticas reduziram de maneira substancial seus programas de bioprospecção em função da insegurança jurídica da exploração da biodiversidade e dificuldade em se estabelecer contratos de repartição de benefícios de acordo com as leis locais [60]. Do ponto de vista técnico, o surgimento de tecnologias inovadoras para a descoberta de novos fármacos e as limitações da pesquisa a partir de produtos naturais, que serão discutidas mais adiante, levaram a diminuição de interesse na biodiversidade.

As empresas brasileiras possuem conhecimento das demandas de mercado e as universidades detêm o conhecimento científico, recursos humanos qualificados e infraestrutura necessária para contribuir de forma significativa para a evolução tecnológica do setor produtivo [75]. No entanto, ao longo dos anos apenas dois produtos com base em plantas medicinais foram desenvolvidos 100% a partir da biodiversidade, o Imunomax® (*Uncaria tomentosa* (Willd. Ex Schult.) DC., Herbarium®) e o Acheflan® (*Cordia curassavica* (Jacq.) Roem. & Schult., Ache®) [76], sendo o último um dos fitoterápicos mais prescritos no Brasil [11]. Apesar disso, a patente do Acheflan® (PI0419105-6) não está relacionada ao fitoterápico, mas sim o uso do princípio

ativo da planta, o α -humuleno. Pode-se perceber que a maioria das patentes concedidas em relação a fitoterápicos não se traduzem em medicamentos no mercado.

O reconhecimento e a repartição justa dos benefícios da exploração dos recursos genéticos (biodiversidade) e/ou conhecimento tradicional é apoiado por pesquisas globais e iniciativas sustentáveis. A geração de lucros a partir da biodiversidade deve ser alinhada com os objetivos de desenvolvimento sustentável da ONU e o protocolo de Nagoya para o acesso a recursos genéticos e distribuição justa e equitativa dos benefícios obtidos da exploração da biodiversidade. Especificamente no Brasil, a Lei da biodiversidade nº 13.123/2015 almeja a regulação do acesso do patrimônio genético brasileiro e a repartição justa de benefícios para a preservação e uso sustentável da biodiversidade brasileira.

Qualquer atividade que anseie o acesso da biodiversidade brasileira está sujeita ao registro eletrônico no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SisGen), que não requer o consentimento prévio do acesso. Entretanto, pesquisadores estrangeiros são permitidos a acessar a biodiversidade brasileira apenas se forem associados a alguma instituição de pesquisa nacional, seja ela pública ou privada^[77].

Todavia, em muitos casos a identificação de algum produto da biodiversidade como genuinamente brasileiro é um empecilho e uma brecha que muitos pesquisadores estrangeiros utilizam para acessar o patrimônio genético sem qualquer tipo de regulamentação.

Um dos maiores desafios atuais é a construção de políticas de uso sustentável com base na lei da biodiversidade mencionada anteriormente. Em 2016, foi disponibilizado pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) o programa Patentes Verdes como um serviço de exame prioritário de patentes relacionadas a tecnologias verdes. Essa iniciativa possibilita a identificação de novas tecnologias que possam ser utilizadas pela sociedade de maneira rápida e dinâmica, estimulando o seu licenciamento e incentivando a inovação no país.

Bioeconomia

A bioeconomia consiste em um modelo de produção industrial que se baseia no uso de recursos biológicos. Não se trata de um segmento econômico ou uma inovação científica específica, mas inclui todas as atividades econômicas derivadas de produtos biológicos e processos que poderão contribuir para o desenvolvimento de soluções sustentáveis e eficientes para os desafios enfrentados no mundo atual como alimentos, químicos, materiais, energia, produção, saúde e proteção ambiental^[78].

Dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) estimam que a bioeconomia movimenta no mercado mundial cerca de 2 trilhões de euros gerando cerca de 22 milhões de empregos. Ainda, estima-se que até 2030 a bioeconomia responderá por aproximadamente 3% do produto interno bruto dos países membros da OCDE, um percentual que pode potencialmente ser muito maior no Brasil devido a elevada biodiversidade^[79]. Somado a esse fato, as atividades do setor de bioeconomia estão no centro de vários dos objetivos de desenvolvimento sustentável propostos pela ONU, incluindo segurança alimentar e garantia de acesso à energia e a saúde. Atualmente, a bioeconomia faz parte de ações estratégicas de mais de 40 países^[80].

O principal objetivo da bioeconomia é fornecer soluções em prol da sustentabilidade nos sistemas de produção para que os recursos fósseis e não sustentáveis possam ser substituídos^[81]. Em relação ao atual

modelo de economia, a bioeconomia se propõe a utilização intensiva de conhecimentos científicos e tecnológicos a partir de áreas estratégicas de ponta como genômica, bioinformática, química de renováveis, tecnologia da informação, nanotecnologia, entre outras. A mudança da sistemática econômica mundial é importante para evitar o colapso^[13]. Em um país megabiodiverso como o Brasil, investir em um modelo econômico baseado no uso sustentável dos recursos naturais é de suma importância. Se explorados conscientemente, os recursos naturais podem contribuir de forma primordial para impulsionar a bioeconomia nacional. A possibilidade de integração entre diferentes elos da cadeia produtiva, por exemplo, agricultura e indústria possibilita a busca de soluções inovadoras e sustentáveis, que garantam a manutenção da biodiversidade e a proteção ambiental.

O Brasil pode vir a ser um líder na transição econômica visto que possui todas as condições para implementar esse modelo sustentável, tais como a maior biodiversidade mundial, condições climáticas e extensão territorial adequadas. Para tanto, a infraestrutura deve ser melhorada e tecnologias verdes necessitam ser incorporadas na indústria e a agricultura. Atualmente, a economia brasileira se baseia basicamente na exportação de *commodities* (ex.: soja), o que em última análise, desvia a atenção de ações importantes que deveriam ser o cerne das decisões em investimentos estruturais e institucionais. O sucesso da exportação de *commodities* não se traduziu em conhecimento, visto que a participação global de exportação de alto valor agregado quase não mudou nos últimos 20 anos^[82].

De acordo com a Associação Brasileira de Indústrias Farmacêuticas, o desenvolvimento do setor farmacêutico nacional deve ser baseado na seguinte equação: estímulo da produção local e da inovação, estabelecimento de um ambiente favorável para pesquisa clínica nacional e adoção de políticas públicas que favoreçam o acesso a medicamentos^[20]. A inovação é o parâmetro chave para o sucesso no desenvolvimento de fitoterápicos e duas novas abordagens podem ser exploradas para o desenvolvimento de produtos competitivos. A primeira, é baseada na exploração das propriedades antifragilidade de fitoterápicos em alinhamento com os conceitos de sistemas biológicos. Através dessa abordagem, os efeitos farmacológicos de fitoterápicos podem ser demonstrados, incluindo os efeitos de sinergismo. A segunda abordagem inclui a implementação de conceitos de economia circular para a produção de fitoterápicos, incluindo o uso de subprodutos para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Os fitoterápicos são particularmente aplicados ao conceito da economia circular visto que toda a cadeia de produção pode ser afetada e beneficiada com a sua produção. A economia circular é definida como uma transição do modelo linear (possuir, produzir, utilizar e descartar) para um modelo circular (restaurador e regenerador)^[83,84]. De acordo com a ONU, a economia circular pode ser vista como um meio de progressão em direção ao desenvolvimento sustentável através de Metas Para o Desenvolvimento Sustentável (SDG), sendo intimamente relacionada com o conceito de bioeconomia.

Conclusão

Os biomas brasileiros, em conjunto, reúnem um potencial de diversidade química imensurável. Estima-se que os quatro principais biomas, Amazônia, Mata Atlântica, Cerrado e Pantanal possuam um potencial de descoberta de 40 mil, 20 mil, 11 mil e 923 moléculas farmacologicamente ativas, respectivamente. Dessa forma, os fitoterápicos e plantas medicinais possuem um potencial para abrir o mercado internacional de produtos da sociobiodiversidade brasileira, se explorados conscientemente.

Este artigo dedicou-se a demonstrar um breve panorama da atual situação da indústria farmacêutica brasileira no que diz respeito a exploração da riquíssima biodiversidade existente no território em prol do desenvolvimento de IFAVs, sejam eles para a produção de medicamentos fitoterápicos ou no emprego em medicamentos como moléculas isoladas.

Diante do exposto no artigo, a questão a ser respondida é o porquê de o Brasil não conseguir implementar propriamente seus programas governamentais para que a exploração da biodiversidade de forma consciente e com inovação atrelada, seja um dos principais caminhos para a independência nacional em relação aos IFAs. Um dos principais entraves está na falta de uma legislação específica que permita a exploração do patrimônio genético brasileiro de uma forma segura e consciente. A Lei da biodiversidade nº 13123/2015 trouxe progressos no quesito exploração da biodiversidade brasileira. Entretanto, ainda existem várias lacunas a serem preenchidas como, por exemplo, o conhecimento genético (informação sobre a origem genética do metabolismo de seres vivos); conhecimento tradicional associado; consentimento do detentor do conhecimento do uso tradicional para seu uso para fins de pesquisa e inovação; acesso ao material proveniente da biodiversidade para pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico.

O Brasil possui um potencial enorme para o recebimento de investimentos no sentido de exploração da biodiversidade para o desenvolvimento IFAVs. Porém, para esses investimentos se tornarem concretos, é imperativo a implementação de políticas que favoreçam a inovação, encorajando investimentos e expandindo as trocas de experiências científicas entre pesquisadores nacionais e internacionais. Adicionalmente, a adoção de uma agenda que proteja adequadamente a propriedade intelectual é de suma importância [\[82\]](#). A lei da biodiversidade estabeleceu em 2015 o marco regulatório para a exploração da biodiversidade brasileira. Apesar da lei ainda contar com alguns aspectos que prejudicam a pesquisa científica principalmente as instituições públicas, estabelece a segurança necessária para os parceiros produzirem produtos, garantindo a repartição de benefícios para a conservação e uso sustentável da biodiversidade.

Dada a biodiversidade brasileira, os investimentos em direção a bioeconomia são bastante importantes. A transformação dessa vantagem, devido aos recursos naturais locais, em vantagem competitiva exige investimentos, aplicação de conhecimentos e estudos estratégicos para tornar o país uma potência em bioeconomia. A quantificação do valor econômico da biodiversidade permite a proposição de políticas públicas no sentido da sua conservação e uso sustentável, inserindo essa atividade em um modelo de desenvolvimento que traga benefícios sociais e econômicos.

Parece evidente, assim, que a alteração do marco legal de acesso a biodiversidade é condição necessária, mas não suficiente, para o real aproveitamento do patrimônio genético brasileiro pela indústria farmacêutica. A remoção dessa barreira provavelmente evidenciará outros problemas ainda latentes no país, que podem ser enfrentados em melhores condições pela articulação institucional coesa entre as diversas partes interessadas – empresas, academia, governo e comunidades tradicionais.

Fontes de Financiamento

Nenhuma.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Farmanguinhos e especialmente ao Curso de Especialização em Inovação em Medicamentos da Biodiversidade. Este artigo é resultado do trabalho de conclusão de curso da primeira autora e assim, os autores agradecem as valiosas contribuições da banca examinadora.

Colaboradores

Concepção do estudo: GM; BMR

Curadoria dos dados: GM

Coleta de dados: GM

Análise dos dados: GM

Redação do manuscrito original: GM

Redação da revisão e edição: BMR.

Referências

1. Rawat US, Agarwal NK. Biodiversity: concept, threats and conservation. **Environ Conserv**. 2015; 16(3): 19-28. [<https://doi.org/10.36953/ECJ.2015.16303>].
2. 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. [<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>].
3. de Figueredo CA, Gurgel IGD, Gurgel Junior GD. A política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis**. 2014; 24(2): 381-400. [<https://doi.org/10.1590/S0103-73312014000200004>].
4. Brasil. **Farmacopeia Brasileira**, 1ª Edição. 1926. 1173p. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/261726/1_edicao.pdf/fe00ec7-a9b3-4fdd-a42d-60f0573b433b]. [acesso em: 20 nov. 2021].
5. Brasil. **Farmacopeia Brasileira**, 2ª Edição. 1977. 658p. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/261691/2_edicao.pdf/a00e0113-ff72-4468-818e-926cdab4fd84]. [acesso em: 20 nov. 2021].
6. Organização Mundial da Saúde (OMS). **Declaração de Alma-Ata sobre Cuidados Primários**. República Soviética do Cazaquistão. 1978. 3p. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_alma_ata.pdf]. [acesso em: 20 nov. 2021].
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. Vol. 2. 4ª Edição. 1994. 1563 p. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/260748/4_edicao_parte2.pdf]. [acesso em 20 nov. 2021].

8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. Vol. 2. Plantas Medicinais, 6ª edição. 2019. 739p. Disponível em: [<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Plantas+medicinais+Pronto.pdf>]. [acesso em: 20 nov. 2021].
9. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. **Biodiversidade**. 2021. Disponível em: [<https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade>]. [acesso em: 20 nov. 2021].
10. 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. **J Ethnopharmacol**. 2018; 212 (May 2017): 29-35. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.040>].
11. Dutra RC, Campos MM, Santos ARS, Calixto JB. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacol Res**. 2016; 112: 4-29. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>].
12. Barreiro EJ, Bolzani VDS. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Quim Nova**. 2009; 32(3): 679-88. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300012>].
13. Valli M, Russo HM, Bolzani VS. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. **An Acad Bras Cienc**. 2018; 90(1): 763-78. [<https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170653>].
14. Comissão Europeia. Inovação para um Crescimento Sustentável: Bioeconomia para a Europa. In: **Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho e ao Comitê Econômico e Social das Regiões**. 2012. p.1-11. Disponível em: [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX%3A52012DC0060>]. [acesso em: 22 nov 2021].
15. Brasil. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 2006. 60p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf]. [acesso em 22 nov 2021].
16. Brasil. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**. 2ª edição, 2015. 98 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf]. [acesso em: 22 nov 21].
17. Brasil. **Lei nº 13.123**, de 20 de maio de 2015. dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético e dá outras providências. 2015. 17p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2015-2018/2015/lei/l13123.htm]. [acesso em: 22 nov 2021].
18. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (**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. 2014. 34p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf]. [acesso em: 23 nov 2021].
19. Skiryicz A, Kierszniowska S, Méret M, Willmitzer L, Tzotzos G. Medicinal bioprospecting of the Amazon rainforest: A modern Eldorado? **Trends Biotechnol**. 2016; 34(10): 781-90. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.03.006>].
20. Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (SINDUSFARMA). **Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor**. 2020. 9p. Disponível em: [https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/Perfil_IF2020_PORT.pdf]. [acesso em: 23 nov 2021].
21. Brasil. **Lei nº 11.898**, de 8 de Janeiro de 2009. Institui o Regime de Tributação Unificada - RTU na importação, por via terrestre, de mercadorias procedentes do Paraguai; e altera as Leis nos 10.637, de 30 de dezembro de 2002, e 10.833, de 29 de dezembro de 2003. 2009. 5p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2007-2010/2009/lei/L11898.htm]. [acesso em: 24 nov 2021].

22. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. **Biodiversidade Brasileira**. 2021. Disponível em: [<https://antigo.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira.html>]. [acesso em: 23 nov 2021].
23. Braga FC. Brazilian traditional medicine: Historical basis, features and potentialities for pharmaceutical development. **J Tradit Chinese Med Sci**. 2020; 8: S44-S50. [<https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2020.06.005>]
24. Fundação SOS Mata Atlântica. **Relatório anual SOS Mata Atlântica**. 2020. Disponível em: [<https://www.sosma.org.br/sobre/relatorios-e-balancos/>]. [acesso em: 3 dez 2021].
25. **Projeto de Mapeamento Anual do Uso e Cobertura da Terra no Brasil (MapBiomias)**. 2020. Disponível em: [<https://mapbiomas.org/o-projeto>]. [acesso em: 3 dez 2021].
26. Myers N, Mittermeier RA, Mittermeier CG, da Fonseca G, Kent J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. **Nature**. 2000; 403:853-858. [<https://doi.org/10.1038/35002501>]
27. Silva JMC. Megadiversidade: os desafios científicos para a conservação da biodiversidade no Brasil. **Conserv Inter Brasil**. 2009; 5: 1-114. Disponível em: [https://www.conservation.org/docs/default-source/brasil/Megadiversidade_desafios_cientificos.pdf]. [acesso em: 3 dez 2021].
28. Villas Bôas GDK, Gadelha CAG. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: Bases para a discussão de uma política nacional. **Cad Saúde Púb**. 2007; 23(6): 1463-1471. [<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600021>]
29. Brasil. Ministério do Meio Ambiente (MMA). **Patrimônio Genético e Conhecimentos Tradicionais Associados**. 2021. Disponível em: [<https://antigo.mma.gov.br/patrimonio-genetico.html>]. [acesso em: 3 dez 2021].
30. Rodrigues W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil. **Interações**. 2016; 17: 267-277. [<https://doi.org/10.20435/1984042X2016210>]
31. Calixto JB. The role of natural products in modern drug discovery. **An Acad Bras. Ciênc**. 2019; 91: 1-7. [<https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>].
32. Leite PM, Camargos LM, Castilho RO. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **Eur J Integr Med**. 2021; 41(August 2020): 101270. [<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101270>].
33. Vargas M, Gadelha CA, Maldonado JM, Barbosa PR. Reestruturação na indústria farmacêutica mundial e seus impactos na dinâmica produtiva e inovativa do setor farmacêutico brasileiro. In: **Anais do XV Encontro Nacional de Economia Política** 2010. p.1-24. Disponível em: [<https://www.researchgate.net/publication/267179584>].
34. Lazonick W, Hopkins M, Jacobson K, Sakinc ME, Tulum O. US Pharma's Financialized Business Model. **SSRN Electron J**. 2017; 60: 1-25. [<https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3035529>].
35. Castro RA, Albiero ALM. O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos. **Rev Fitos**. 2016; 10(1): 59-72. [<https://doi.org/10.5935/2446-4775.20160006>].
36. Rodrigues P, Costa R, Kiss C. A evolução recente da Indústria Farmacêutica Brasileira nos limites da subordinação econômica. **Physis**. 2018; 28(1): 1-22. [<https://doi.org/10.1590/S0103-73312018280104>].
37. Hasenclever L, Paranhos J, Costa CR, Cunha G, Vieira D. The Brazilian phytotherapics industry: Challenges and opportunities. **Cienc e Saude Coletiva**. 2017;22(8):2559-69. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.29422016>].
38. Balbachevsky E. Processos decisórios em política científica, tecnológica e de inovação no Brasil: análise crítica. **Cent Gestão Insumos Estratégicos**. 2010; Nota técnica: 1-37. Disponível em:

[https://www.cgee.org.br/documents/10195/734063/NT_ElizabethBalbachevsky_Final_6204.pdf/a9572815-01de-4dd9-9e4d-7a50e6d64a54?version=1.0]. acesso em 5 dez 2021.

39. Brasil. **Lei nº 10.973**, de 2 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. 2004. 17p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.973.htm]. [acesso em 05 dez 2021].

40. Brasil. **Lei nº 13.243**, de 11 de janeiro de 2016. Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação e dá outras providências. 2016. 13 p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/l13243.htm]. [acesso em: 15 dez 2021].

41. Brasil. **Decreto nº 9.283**, de 7 de fevereiro de 2018. Regulamenta e estabelece medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo. 2018. 31 p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/decreto/d9283.htm] [acesso em: 15 dez 2021].

42. Brasil. Planalto. Casa Civil. **Lei nº 11.196**, de 21 de novembro de 2005. dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica; e dá outras providências. 2005. 52 p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11196.htm]. [acesso em: 15 dez 2021].

43. Freitas RL. **O processo de acompanhamento e avaliação das transferências voluntárias de recursos do CNPq em parceria com as FAP**. Brasília, 2014. Dissertação de Mestrado Profissional [Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Sustentável] Universidade de Brasília, UNB. Brasília, 2014. [<http://dx.doi.org/10.26512/2014.10.D.18469>].

44. Matos GP, Teixeira CS. Uma análise sobre o Sistema Nacional de Inovação do Brasil. **Rev Eletr Alto Val Itajaí**. 2019; 8(13): 73-83. [<https://doi.org/10.5965/2316419008112019073>].

44. Gadelha CAG. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde no Brasil hoje. **Nexo J**. Mai 2020; 1-3. [<https://www.nexojournal.com.br/ensaio/debate/2020/O-Complexo-Econ%C3%B4mico-Industrial-da-Sa%C3%BAde-no-Brasil-hoje>]

46. Oliveira DR, Oliveira ACD, Marques LC. O estado regulatório dos fitoterápicos no Brasil: Um paralelo entre a legislação e o mercado farmacêutico (1995–2015). **Visa Deb**. 2016; 4(4): 139-48. [<https://doi.org/10.22239/2317-269X.00806>]

47. Organização Mundial da Saúde (OMS). **Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios**. 1991. 5p. Disponível em: [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/61330>]. [acesso em: 16 dez 2021].

48. Brasil. Secretaria de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Portaria nº 6**, de 31 de janeiro de 1995. Regulamenta o registro de fitoterápicos. 1995. Disponível em: [<http://www.ibama.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&legislacao=98243>]. [acesso em: 16 dez 2021].

49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (**RDC**) nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2000. 5p. Disponível em: [<https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelinck.php?numlink=1-9-34-2000-02-24-17>] [acesso em 17 dez 2021].

50. Diretoria Colegiada. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada **RDC Nº 48**, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. D.O.U. 2005; 1(2): 74-79. Disponível em: [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2005.28>]. [<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/28>]. [acesso em 18 dez 2021].

51. Brasil. Planalto. Casa Civil. **Lei nº 6.360**, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. 1976. 18p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm]. [acesso em: 04 jan 2022].

52. Brasil. Planalto. Casa Civil. **Constituição da República Federativa do Brasil**. 1988. 168p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm]. [acesso em: 04 jan 2022].
53. Brasil. Planalto. Casa Civil. **Lei nº 8.080**, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990. 16p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm]. [acesso em 04 jan 2022].
54. Knoess W, Wiesner J. The globalization of traditional medicines: perspectives related to the European Union regulatory environment. **Engineering**. 2019; 5(1): 22-31. [<https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.11.012>].
55. Parlamento Europeu. Comissão Europeia. Diretiva 2002/46/CE do parlamento europeu e do conselho de 10 de Junho de 2002. Relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares. **J O Comunidades Eur.** 2002; 45(183): 51-57. [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=DA>].
56. Parlamento Europeu. Comissão Europeia. **Diretiva 2004/24/CE** do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004. **J O União Eur.** 2004; 47(136): 85-60. [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0024&from=LV>].
57. Parlamento Europeu. Comissão Europeia. **Diretiva 2001/83/CE** do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 pelo qual se estabelece código comunitário sobre medicamentos para uso humano. **J O União Eur.** 2001; 174: 1-62. [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=EN>].
58. European Medicines Agency (EMA). **European Directorate for the Quality of Medicines and Human Health**. 2018. Disponível em: [<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/european-directorate-quality-medicines-healthcare-edqm-council-europe>]. [acesso em: 6 jan 2022].
59. Vialli A. **Fitoterápicos: por uma política industrial verde**. Página 22. 2021; 1-9. Disponível em: [<https://pagina22.com.br/2021/06/23/fitoterapicos-amazonicos-por-uma-politica-industrial-verde/>]. [acesso em: 6 jan 2022].
60. Kingston DG. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. **J Nat Prod.** 2010; 74: 496-511. [<https://doi.org/10.1021/np100550t>].
61. McChesney JD, Venkataraman SK, Henri JT. Plant natural products: Back to the future or into extinction? **Phytochemistry.** 2007; 68(14): 2015-22. [<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.04.032>].
62. Lamottke K, Ripoll C, Walczak R. The roots of innovation. **EBR - Eur Biopharm Rev.** 2011; (Winter): 52-6. [https://www.researchgate.net/publication/260943788_The_Roots_of_Innovation].
63. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução Normativa Nº 02**, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. 2014. 32p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf]. [acesso em: 07 jan 2022].
64. Brasil, Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. 2020. 217 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf]. [acesso em: 07 jan 2022].
65. United States Trade Representative (USTR). **USTR releases Annual Special 301 Report on Intellectual Property Protection**. 2021. Disponível em: [<https://ustr.gov/about-us/policy-offices/press-office/press-releases/2021/april/ustr-releases-annual-special-301-report-intellectual-property-protection>]. [acesso em: 08 jan 2022].

66. Gosain R. Update on Brazil's pharma patent landscape. **Pharm Pat Anal.** 2016; 5(6): 385-90. [<https://doi.org/10.4155/ppa-2016-0017>].
67. Brasil. **Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)**. Patentes. 2022. Disponível em: [<https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/perguntas-frequentes/patentes>]. [acesso em: 10 jan 2022].
68. Zorzal PB, Hauegen RC, Pimenta FP. Biodiversity and the patent system: The Brazilian case. **J Intellect Prop Law Pract.** 2020; 15(10): 829-37. [<https://doi.org/10.1093/jiplp/jpaa125>].
69. Brasil. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). **Instrução normativa nº 030/2013**. Estabelecimento de normas gerais de procedimentos para explicitar e cumprir dispositivos da Lei de Propriedade Industrial - Lei nº 9279, de 14 de maio de 1996, no que se refere às especificações dos pedidos de patente. Disponível em: [https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/patentes/in_030_in_17_2013_exame_tecnico_versao_final_03_12_2013-1-1_0.pdf]. [acesso em: 16 jan 2022].
70. Brasil. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). **Instrução normativa nº 031/2013**. Estabelece normas gerais de procedimentos para explicitar e cumprir dispositivos da Lei de Propriedade Industrial - Lei no 9279, de 14 de maio de 1996, no que se refere às especificações formais dos pedidos de patente. Disponível em: [https://www.itp.org.br/uploads/2018/07/19/agitec/Instru_o-Normativa-031-2013.pdf]. [acesso em: 16 jan 2022].
71. Alves FN. Desafio para a inovação em fitomedicamentos no contexto da indústria farmacêutica nacional. **Rev Fitos.** 2005; 1: 18-29. [<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19126>].
72. França E de, Vasconcellos AG. Patentes de fitoterápicos no Brasil: Uma análise do andamento dos pedidos no período de 1995-2017. **Cad Ciência Tecnol.** 2018; 35(3): 329-59. [<https://seer.sct.embrapa.br/index.php/cct/article/view/26367>].
73. Brasil. **Medida Provisória nº 2186-16**, de 2001. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético. 2001. 5 p. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/mpv/2186-16.htm]. [acesso em: 13 jan 2022].
74. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nat Rev Drug Discov.** 2015; 14(2): 111-29. [<https://doi.org/10.1038/nrd4510>].
75. Carlo J, Berni A, Perlin AP. Interação Universidade-Empresa para a inovação e a transferência de tecnologia. **Rev Gestão Univ América Lat - GUAL.** 2015; 8(2): 258-77. [<https://doi.org/10.5007/1983-4535.2015v8n2p258>].
76. Pimentel V, Vieira V, Felipe TM, João F, Pieroni P. Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança? **Rev BNDES.** 2015; (43): 41-89. [<http://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/5602>].
77. da Silva M, Oliveira DR. The new Brazilian legislation on access to the biodiversity (Law 13,123/15 and Decree 8772/16). **Brazilian J Microbiol.** 2018; 49(1): 1-4. [<https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.12.001>].
78. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (SEBRAE). **Bioeconomia, inovação e sustentabilidade em cadeias produtivas.** 2020. Disponível em: [<https://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/ufs/rj/sebraeaz/bioeconomia-inovacao-e-sustentabilidade-em-cadeias-produtivas,357bcde5d61b3610VgnVCM1000004c00210aRCRD>]. [acesso em: 13 jan 2022].
79. Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). **The Bioeconomy to 2030. Designing a policy agenda** 2009. Disponível em: [<https://www.oecd.org/futures/long-term-technological-societal-challenges/the-bioeconomy-to-2030-designing-a-policy-agenda.htm>]. [acesso em: 17 jan 2022].
80. El-Chichakli B, von Braun J, Lang C, Barben D, Philp J. Five cornerstones of a global bioeconomy. **Nature.** 2016; 535: 221-3. [<https://doi.org/10.1038/535221a>].

81. Philp J. The bioeconomy, the challenge of the century for policy makers. **New Biotechnol.** 2018; 40:11-9. [<https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.04.004>].
82. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). **Bioeconomia.** 2021. Disponível em: [<https://www.embrapa.br/tema-bioeconomia/sobre-o-tema>]. [acesso em: 23 jan 2022].
83. Braga FC. Paving new roads towards biodiversity-based drug development in Brazil: Lessons from the past and future perspectives. **Rev Bras Farmacogn.** 2021; 31(5): 505-518. [<https://doi.org/10.1007/s43450-021-00181-2>].
84. Macarthur E. Towards the circular economy. **Ellen MacArthur Foundation.** 2015. p. 26-29. [https://www.werktrends.nl/app/uploads/2015/06/Rapport_McKinsey-Towards_A_Circular_Economy.pdf].

Histórico do artigo | Submissão: 25/03/2022 | **Aceite:** 11/08/2022 | **Publicação:** 30/06/2023

Como citar este artigo: Meirelles G, Ruppelt BM. Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 236-259. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1440>>. 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.





Prevalência da prescrição de medicamentos fitoterápicos por médicos do município de Macaé-RJ

Prescription prevalence of herbal medicines by physicians in Macaé-RJ

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1405>

Martins, Andréia Luísa Duarte¹

íD <https://orcid.org/0000-0002-1163-0900>

Barbosa, Juliana Lourenço¹

íD <https://orcid.org/0000-0002-7754-5821>

Vieira, Rayana Almeida^{1*}

íD <https://orcid.org/0000-0003-4950-0615>

Bastos Junior, Rossy Moreira¹

íD <https://orcid.org/0000-0002-7729-2350>

Almeida, Taís Fontoura de¹

íD <https://orcid.org/0000-0002-3375-455X>

Carneiro, Milena Batista¹

íD <https://orcid.org/0000-0002-1695-0209>

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Laboratório de Fisiopatologia - LAFISP. Campus Macaé. Rua Alcides da Conceição, 159 – IMCT Granja dos Cavaleiros, CEP 27930-480, Macaé, RJ, Brasil.

*Correspondência: rayanav@yahoo.com.br.

Resumo

Tendo em vista a relevância social do uso da fitoterapia como uma prática alternativa de cuidado, este trabalho investigou a prevalência da prescrição de fitoterápicos por médicos da rede pública de Macaé-RJ. Constatou-se que menos da metade dos entrevistados prescrevem fitoterápicos. Os pediatras foram a classe mais representada entre os entrevistados, e 100% dos ginecologistas consultados prescrevem isoflavona de soja (Fabaceae *Glycine max* (L.) Merr.) às suas pacientes. Os fitoterápicos mais prescritos foram: passiflora (Passifloraceae *Passiflora* L.), valeriana (Caprifoliaceae *Valeriana officinalis* L.), *ginkgo biloba* (*Ginkgo biloba* Engl.), *Hedera helix* L. (Araliaceae *Hedera Helix* L.) e castanha-da-índia (Malvaceae *Sterculia foetida* L.). Dentre os disponibilizados pelo município, os mais prescritos foram a isoflavona de soja (Fabaceae *Glycine max* L. Merr.), a hortelã (Lamiaceae *Mentha spicata* L.) e a babosa (Asparagaceae *Aloe vera* L. (Burm.f.)). As finalidades de uso mais indicadas foram tratamento de infecções de vias aéreas e climatério. Os resultados esperados eram melhora dos sintomas e redução dos efeitos colaterais. Pela baixa prescrição e desconhecimento da distribuição pelo SUS, demonstra-se ser necessário melhor informação pela SMS do município ao corpo de profissionais médicos e fortalecimento das políticas públicas das práticas integrativas e complementares.

Palavras-chave: Fitoterapia. Medicamentos fitoterápicos. Prescrição. Terapias complementares.

Abstract

In view of the association between the use of phytomedicine as an alternative practice of social care, this study investigated the prevalence of prescription of phytomedicine by physicians in the public network in Macaé-RJ. It was found that the minority prescribes phytomedicine. Pediatricians were the most prescriber class and all of the gynecologists consulted prescribe soy isoflavone (Fabaceae *Glycine max* (L.) Merr.). The most prescribed phytomedicine were Passionflower (Passifloraceae *Passiflora* L.), Valerian (Caprifoliaceae *Valeriana officinalis* L.), Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* Engl.), Hedera helix (Araliaceae *Hedera Helix* L.) and Horse chestnut (Malvaceae *Sterculia foetida* L.). Among the available by the Municipal Health Department, the most prescribed were soy isoflavones (Fabaceae *Glycine max* (L.), mint (Lamiaceae *Mentha spicata* L.) and aloe (Asparagaceae *Aloe vera* (L.) Burm.f.). The most indicated purposes of use were the treatment of airway and climacteric. The expected results were improvement of symptoms and reduction of side effects. Due to the low prescription and lack of knowledge about the free distribution by the SUS, it is shown that a better information routine is needed to the medical professionals in the Municipal Health Department, and strengthening of public health policies on integrative practices is demanded in Macaé.

Keywords: Phytotherapy. Herbal medicines. Prescription. Complementary therapies.

Introdução

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as plantas medicinais são aquelas capazes de aliviar ou curar enfermidades e aquelas das quais, pelo processo de industrialização, obtêm-se medicamentos fitoterápicos^[1]. O uso de plantas medicinais era baseado em saberes empíricos e na experiência popular. Contudo, em 1978, durante a Conferência de Alma-Ata, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconizou a necessidade da regulamentação do uso dessas substâncias^[2].

A ANVISA criou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17, conhecida como norma mãe para registro e produção de medicamentos fitoterápicos^[3]. Enquanto isso, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos foi criada, por intermédio do decreto nº 5.813/2006^[2]. O Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, responsável pelo uso racional e acesso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos pela população foi criado graças à aprovação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos com a Portaria Interministerial nº 2.960^[4].

De acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Fitoterápicos (RENAME), 12 medicamentos fitoterápicos estão disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo eles: alcachofra (Asteraceae *Cynara cardunculus* L.), aroeira (Anacardiaceae *Schinus terebinthifolius* Raddi); babosa (Asparagaceae *Aloe vera* (L.) Burm.f.); cáscara-sagrada (Rhamnaceae *Rhamnus purshiana* D.C.); espinheira-santa (Celastraceae *Maytenus officinalis* Mabb.); guaco (Asteraceae *Mikania glomerata* Spreng.); garra-do-diabo (Pedaliaceae *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn.); hortelã (Lamiaceae *Mentha spicata* L.); isoflavona de soja (Fabaceae *Glycine max* (L.) Merr.); plantago (Plantaginaceae *Plantago ovata* Forssk.); salgueiro (Salicaceae *Salix alba* L.); unha-de-gato [Rubiaceae *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.]^[5]. Dentre estes, apenas *Uncaria tomentosa* e *Rhamnus purshiana* não são oferecidos no município de Macaé^[6].

Macaé é um município do estado do Rio de Janeiro, situado na região Norte Fluminense e possui uma população de 261.501^[7] e cerca de 643 médicos atuantes na Rede Municipal de Saúde^[8]. A cidade é conhecida como a “capital nacional do petróleo” e teve grande crescimento nas últimas décadas com a exploração petrolífera^[9]. Contudo, ainda possui extensa área rural e um vasto bioma. Assim, observou-se muitos relatos de uso empírico de plantas baseado no saber popular e um grande potencial para explorar a fitoterapia como prática integrativa à saúde.

O uso de fitoterápicos promove uma maior adesão ao tratamento por parte dos usuários e estreita o vínculo com as equipes de saúde por valorizar a cultura local^[10].

Tendo em vista a relevância social do uso da fitoterapia como uma prática integrativa para o cuidado, este trabalho realizou um levantamento da prevalência da prescrição de fitoterápicos por médicos que atuam na rede pública de Macaé-RJ para, através disso, identificar quais os fitoterápicos mais prescritos e avaliar qual o objetivo da prescrição.

Material e Métodos

Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada junto ao CEP/CONEP, na Plataforma Brasil com CAAE 21312719.2.0000.5699.

Tipo de estudo e Procedimentos metodológicos

Essa pesquisa teve caráter exploratório de abordagem quali-quantitativa, onde foram descritos e analisados os seguintes dados: local de atuação e especialidade do médico entrevistado; se o profissional prescreve medicamentos fitoterápicos e, caso não prescreva, se há interesse em fazê-lo futuramente; o conhecimento sobre o assunto; a finalidade da prescrição; quais resultados são esperados com a prescrição desses medicamentos; se há ciência de que os medicamentos são oferecidos pelo SUS; quais fitoterápicos dentre aqueles oferecidos pela rede municipal são prescritos pelo profissional.

Cenário do estudo

O critério de elegibilidade era ser médico que atuava na rede pública municipal de Macaé-RJ e os riscos decorrentes da participação na pesquisa foram relacionados a níveis incomuns de constrangimento, causando experiências negativas, ficando a critério do participante, responder ou não às perguntas solicitadas. A participação no estudo não acarretou custos nem houve nenhuma compensação financeira aos participantes.

Fonte de dados

A partir da população média de médicos atendentes no município (cerca de 643) e utilizando os critérios de erro amostral de 10% e nível de confiança de 95%, foi calculado o *n* amostral necessário para esse estudo em 71 participantes (<http://powerandsamplesize.com/>).

Coleta e organização dos dados

Entre outubro de 2019 e março de 2020, um questionário juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado a médicos da rede pública de saúde de Macaé. Com a pandemia por COVID-19, por medidas de segurança, a coleta de dados foi interrompida entre abril e setembro de 2020. Foi autorizada a modificação da metodologia para aplicação *online* do formulário (<https://forms.gle/ku8J4YZoyJ81kotT8>) e assim, prosseguiu-se com a coleta de dados entre outubro de 2020 a março de 2021, com envio do questionário por via digital.

Análise dos dados

Os dados obtidos foram analisados por um banco de dados no software Excel 2013® (Microsoft Inc., Redmond EUA) para a associação entre as variáveis do estudo. As análises estatísticas foram realizadas com o programa Prism versão 5.0 (GraphPad Software, USA). As frequências de ocorrência de algumas variáveis foram usadas para compor tabelas de contingência e, então, comparadas pelo teste de Chi-quadrado. O $p < 0,05$ foi adotado como critério de significância.

Resultados e Discussão

Perfil dos médicos entrevistados

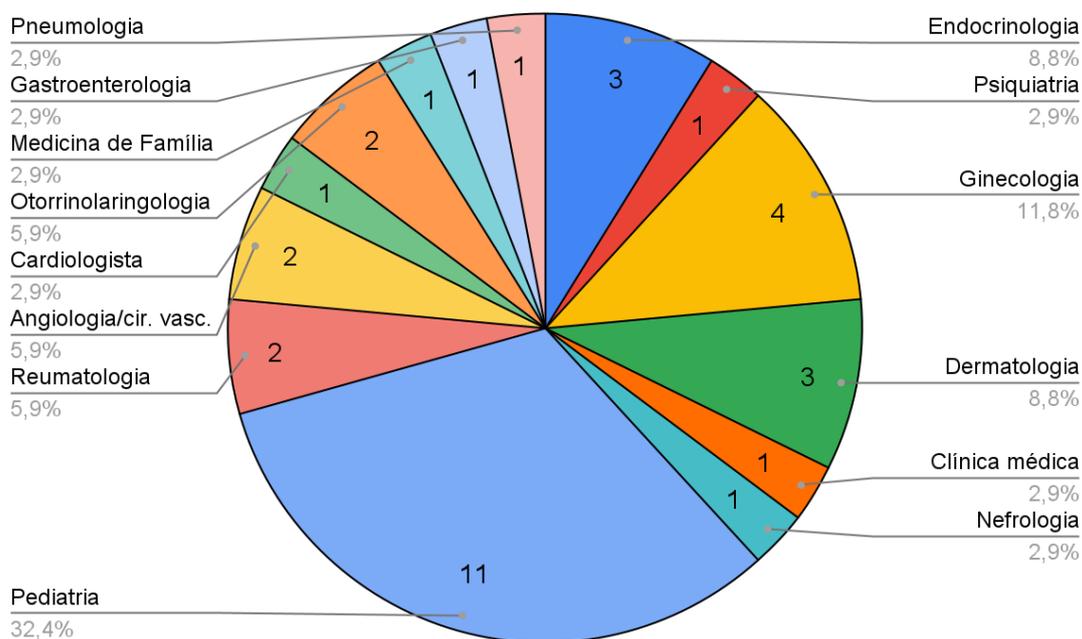
De acordo com dados obtidos pelo DataSUS^[6], no período de coleta de dados, uma média de 643 médicos faziam atendimento na rede pública de Macaé, englobando distintas especialidades. Destes, 11,03% responderam ao questionário.

A área médica que mais apresentou dados foi a pediatria com 29 respostas (40,8%), seguida da endocrinologia com seis respostas (8,5%) e ginecologia e dermatologia com 4 respostas (5,6%), cada. As outras áreas variaram entre uma e três respostas (1,4 a 4,2 %) e incluem: angiologia, cardiologia, cirurgia vascular, clínica médica, hematologia, medicina de família, medicina do trabalho, nefrologia, neurocirurgia, neurologia, nutrologia, oftalmologia, otorrinolaringologia, pneumologia, psiquiatria, reumatologia e terapia intensiva.

Perfil dos médicos prescritores de fitoterápicos

Dos 71 entrevistados, 34 (47,9%) prescrevem medicamentos fitoterápicos aos pacientes do SUS. Sendo onze pediatras (32,4%), quatro ginecologistas (11,8%), três endocrinologistas (8,8%) e três dermatologistas (8,8%). Outras especialidades apresentaram apenas um ou dois prescritores, conforme **GRÁFICO 1**.

GRÁFICO 1: Especialidade dos médicos da rede pública de Macaé que prescreveram medicamentos fitoterápicos no período de 2019 a 2021.



Em estudo anterior, em uma farmácia de manipulação durante o período de 2014 a 2018, a especialidade médica mais mencionada foi a clínica médica, seguida pela ginecologia, cardiologia, dermatologia, pediatria, gastroenterologia e endocrinologia^[11]. Em outra pesquisa, no ano de 2019, a pediatria também foi mencionada dentre as principais especialidades prescritoras de medicamentos fitoterápicos, assim como neste trabalho. Além desta, foram mencionadas: clínico geral, ortopedista, endocrinologista e gastroenterologista^[12], o que demonstra um perfil distinto do apresentado neste trabalho. Assim como no município de Macaé-RJ, os médicos dermatologistas também apresentaram destaque na prescrição de fármacos fitoterápicos em uma pesquisa realizada na cidade de Manaus-AM^[13]. Em avaliação anterior, no ano de 2011 no município do Rio de Janeiro, os principais prescritores de fitoterápicos foram os médicos pneumologistas, que não foram representativos na pesquisa realizada em Macaé. Todavia, assim como em Macaé, os médicos pediatras, ginecologistas, dermatologistas e endocrinologistas também constaram entre os principais prescritores^[14].

Adesão à Fitoterapia

Dentre os entrevistados, apenas 47,9% afirmaram prescrever medicamentos fitoterápicos aos pacientes do SUS. Quando questionados se tinham algum conhecimento científico sobre medicamentos fitoterápicos, 31 (91,1%) dos 34 médicos prescritores afirmaram que sim.

Foi criada uma tabela de contingência com as variáveis, prescrição e conhecimento, sobre fitoterapia (prescritores ou não-prescritores de fitoterápicos *versus* possuir ou não possuir conhecimento sobre fitoterápicos). Identificou-se que, ter conhecimento é um fator associado a prescrever medicamentos fitoterápicos (qui-quadrado = 3,92, $p = 0,048$). Os médicos prescritores declararam possuir mais conhecimento (Odds Ratio: 3,82; intervalo de confiança 95%: 0,953 to 15,36) do que os não-prescritores.

A partir deste dado é possível presumir que ter um embasamento científico sobre fitoterapia é um ponto favorável para a maior prescrição desses medicamentos aos pacientes.

Com relação aos prescritores, um estudo demonstrou concordância com os dados encontrados em Macaé, onde somente 36,5% dos profissionais que participaram da entrevista prescrevem fitoterápicos, enquanto a maioria, 63,5%, não prescreve^[15].

Em consonância com o que foi identificado em Macaé, constatou-se no município do Rio de Janeiro^[14], onde 47% dos profissionais entrevistados prescrevem medicamentos fitoterápicos, dentro desse grupo 78% o fazem pelo conhecimento obtido mediante acesso à literatura científica e não científica; pela visita de representantes de indústria farmacêutica; pelo conhecimento adquirido no curso de graduação; e pela participação em cursos. Já 22% desse grupo de prescritores alegam outras fontes como, por exemplo, cultura popular e experiência positiva com o uso. Em outra pesquisa, realizada em Caicó-RN, foi concluído que somente 22% dos profissionais entrevistados afirmaram cursar alguma disciplina sobre fitoterapia na graduação, enquanto 22% alegaram ter realizado um curso de curta duração a fim de obter algum conhecimento extracurricular a respeito de fitoterapia e plantas medicinais^[16].

A baixa adesão à prescrição desses medicamentos pode ser justificada por dados da literatura que incluem: a ausência de medicamentos fitoterápicos disponíveis na rede pública, conhecimento insuficiente sobre o assunto por parte do prescritor, descrença na efetividade da terapêutica e, também, a descontinuidade no repasse dos medicamentos ^[17]. A pouca adesão dos médicos à escolha pelos fitoterápicos, para alguns autores, pode, ainda, ser justificada pela falta de políticas públicas que ofereçam suporte para a implementação dessa prática integrativa no SUS^[17]. E mesmo com a implementação de tais políticas não há garantia de oferta apenas pela instituição de leis e programas de práticas integrativas e medicina alternativa, é preciso também que haja abertura para discussão tanto acadêmica quanto nos próprios serviços para o uso desse “novo paradigma de cuidar”^[18]. Isto fica evidente em Macaé, pois dentre os 34 prescritores, 24 (70,6%) não sabiam que a rede municipal de saúde oferecia medicamentos fitoterápicos gratuitos e dentre os 37 que não prescrevem 31 (83,7%) também não sabiam desta disponibilidade.

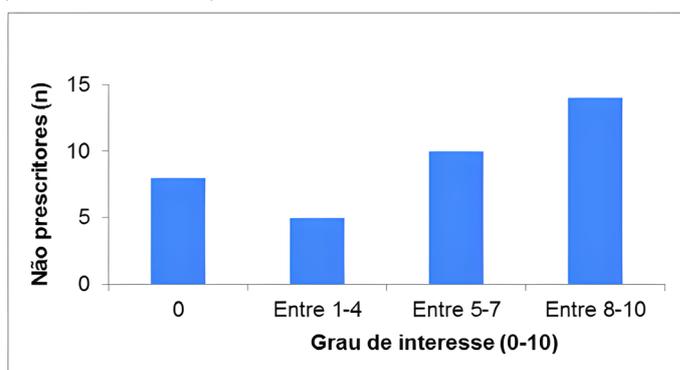
Com as variáveis prescrição e disponibilidade de fitoterápicos na rede municipal (prescritores ou não-prescritores de fitoterápicos *versus* ter informação ou não sobre fitoterápicos disponíveis na rede do município), a organização em tabela de contingência nos mostrou que saber da disponibilidade é um fator desassociado da prescrição de medicamentos fitoterápicos (qui-quadrado = 1,81, $p = 0,1837$). Os médicos prescritores declararam não saber da disponibilidade dos fitoterápicos (Odds Ratio: 2,2; intervalo de confiança 95%: 0,69 to 6,8) bem como os não-prescritores. Isso nos mostra que muitos medicamentos fitoterápicos poderiam estar sendo utilizados pela população caso houvesse um diálogo maior sobre esse tópico entre os médicos que atuam no SUS e os gestores da Secretaria Municipal de Saúde. Isso reduziria a possibilidade de não saída de alguns medicamentos, aumentando a prescrição dos mesmos. Com a demonstração de uso dos medicamentos disponíveis, a possibilidade de mais investimentos nesse setor torna-se maior.

Dados demonstram que pouco ou nenhum conhecimento a respeito da fitoterapia durante a graduação associado a pouca disponibilidade de estudos clínicos que garantam eficácia e segurança dessas substâncias estão entre as principais causas que justificam a subprescrição de fitoterápicos^[14], gerando insegurança nestes profissionais^[17]. Tais informações, portanto, vêm a corroborar que a falta de

investimento científico explica, em grande parte, o porquê essa prática integrativa vem sendo ignorada. Outrossim, pesquisas demonstraram que a crítica por parte de colegas de profissão e a falta de interesse na área por parte do prescritor também contribuem para a baixa prescrição de fitoterápicos^[14]. Em Macaé, foi identificado um cenário similar, pois dos 37 entrevistados que alegaram não prescrever tais medicamentos, 27 (72,9%) indicaram ter conhecimento sobre o assunto e dentre estes somente 13 demonstraram interesse em prescrever futuramente.

Mesmo diante da ausência de políticas públicas eficazes em prol da aplicação da fitoterapia e da ausência de incentivos por parte do ambiente acadêmico, foi identificado algum interesse em prescrever fitoterápicos por parte dos médicos em Macaé-RJ. Conforme o **GRÁFICO 2**, dos 37 entrevistados que alegaram não prescrever medicamentos fitoterápicos aos seus pacientes do SUS quando pedidos para informar com uma nota de 0 a 10 qual o interesse em prescrever futuramente oito (21,6%) deram nota 0, demonstrando nenhum interesse; onze (29,7%) deram notas de 1 a 4 demonstrando pouco interesse, dez (27%) deram notas de 5 a 7 e catorze (37,8%) deram notas de 8 a 10, demonstrando muito interesse.

GRÁFICO 2: Grau de interesse em prescrever medicamentos fitoterápicos entre médicos que não prescrevem da rede pública de Macaé no período de 2019 e 2021.

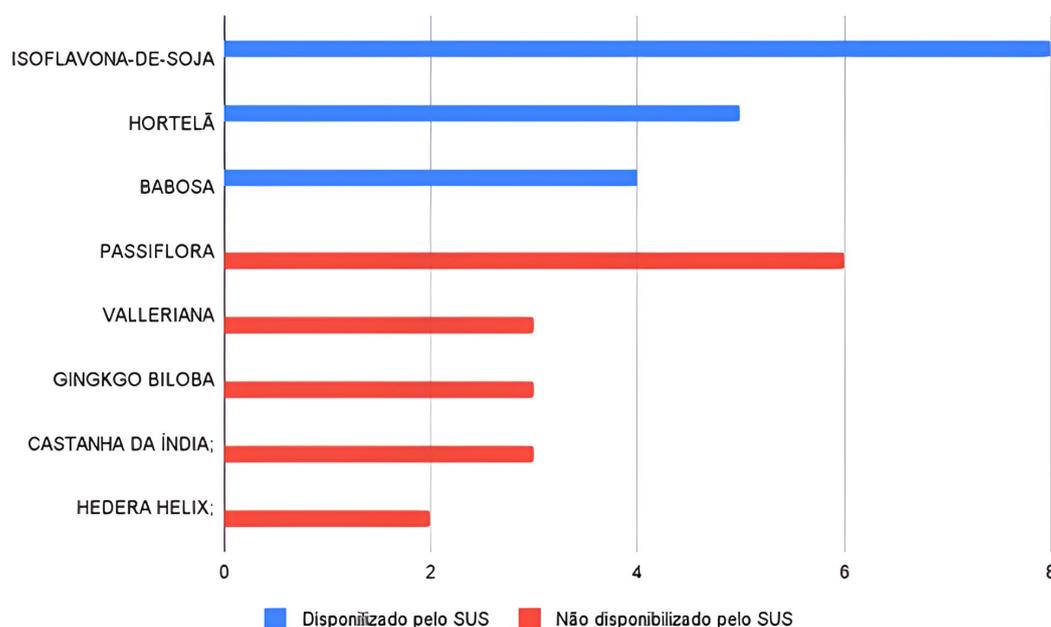


Na avaliação de associação, identificou-se que apesar de não prescreverem, os médicos possuem interesse em prescrever medicamentos fitoterápicos (qui-quadrado = 8,8, $p = 0,031$), pois os médicos não-prescritores declararam ter mais interesse (Odds Ratio: 21; intervalo de confiança 95%: 1,2 to 383) do que desinteresse na prescrição desses medicamentos. Com isso, torna-se necessário que o município de Macaé implemente políticas públicas que incentivem a prescrição desses medicamentos e que tenha espaço também para organização de eventos municipais com discussão e divulgação do tema. Assim, poderá ocorrer a redução de gastos públicos com medicamentos, o que corrobora com o descrito por Silvello^[19].

Medicamentos fitoterápicos mais prescritos

De acordo com a Relação Municipal de Medicamentos de Macaé publicada em 2017^[6], o município disponibiliza 10 diferentes medicamentos fitoterápicos gratuitamente. Apesar de grande parte dos prescritores desconhecerem a disponibilidade de fitoterápicos no município, 20 prescrevem as opções oferecidas pela rede de saúde e apenas 14 não prescrevem nenhuma das opções disponíveis. Como pode ser visto no **GRÁFICO 3**, a Isoflavona-de-soja foi o medicamento fitoterápico mais prescrito entre os disponibilizados pelo município com oito prescrições, seguido pela hortelã com cinco prescrições e babosa com quatro prescrições.

GRÁFICO 3: Medicamentos Fitoterápicos mais prescritos por médicos da rede pública de Macaé no período de 2019 e 2021.



Nos últimos 20 anos a isoflavona-de-soja tem sido uma alternativa à reposição hormonal tradicional para pacientes contraindicados. Isto porque é aprovada pela ANVISA como tratamento para fogachos e redução dos níveis séricos de colesterol. E apesar de não ser unanimidade entre os estudos se este medicamento tem potencial carcinogênico, comprovou-se que o uso diário melhora a qualidade de vida das pacientes^[20]. Neste trabalho, a hortelã é prescrita por especialidades distintas (Pediatria, Cardiologia e Gastroenterologia), pois, além de ser usada como expectorante, tem ação carminativa e antiespasmódica, podendo auxiliar no tratamento da síndrome do intestino irritável^[21]. A babosa é uma planta com propriedades cicatrizante, antibacteriana, antifúngica e antiviral e exatamente por isso estudos têm observado que o uso do seu gel é eficaz para queimaduras, pois reduz significativamente o tempo de cicatrização^[22].

Dentre os fitoterápicos mais prescritos não disponibilizados pelo município estava a *Passiflora* com seis prescrições, a *Valeriana* e o *Ginkgo biloba* com três prescrições cada, *Hedera helix* e *Castanha-da-índia* com duas prescrições cada. Estes dados estão em consonância com dados do município do Rio de Janeiro em que os fitoterápicos mais prescritos por médicos foram *Passiflora incarnata*, *Hedera helix* e *Valeriana officinalis*^[14].

Assim como em um estudo realizado em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) de Viçosa do Ceará - CE, em que a *Passiflora* (com os nomes *Passiflora edulis* Sims e Maracugina[®]) e o *Ginkgo biloba* também foram os medicamentos fitoterápicos mais prescritos entre os não disponibilizados pela rede de saúde, além do Abrillar[®] e Hederax[®], nomes comerciais para *Hedera helix*^[17].

Percebe-se neste trabalho, e em outros, que a prescrição de fitoterápicos não oferecidos pela rede de saúde é maior ao comparar-se com aqueles disponíveis. Na Farmácia Ensino – Farmácia Viva FAIT/SMS, localizada na Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva-SP, a *Castanha-da-índia* e a *Passiflora* eram os mais prescritos entre todos os fitoterápicos, seguidos pela *Garra-do-diabo* e *Guaco* que também estão disponíveis no SUS^[12].

A falta de conhecimento sobre a fitoterapia causa uma baixa prescrição e a não divulgação da política de práticas integrativas ocasiona uma falha na prescrição, por conseguinte a população não é beneficiada pela portaria. Uma possível solução seria divulgar a disponibilidade de medicamentos fitoterápicos aos médicos da rede. Além disso, poderia oferecer um meio de acessar os fármacos em estoque na farmácia popular através de um aplicativo para, assim, existir na cidade uma melhor gestão destes medicamentos.

Finalidade do uso e resultado esperado

Quando perguntados para qual finalidade mais usavam os fitoterápicos, os entrevistados apresentaram respostas variadas, tal qual apresentado no **QUADRO 1**. Os médicos ginecologistas apontaram o uso de fitoterápicos para o tratamento de sintomas do climatério.

QUADRO 1: Finalidade dos Medicamentos Fitoterápicos Mais Prescritos por médicos da rede pública de Macaé no período de 2019 e 2021.

| | |
|------------------------------|---|
| Isoflavona-de-soja | Sintomas vasomotores relacionados ao climatério |
| Hortelã | Expectorante e carminativo (alívio de cólicas e flatulências) |
| Babosa | Cicatrizante em queimaduras |
| Passiflora | Insônia e desordens da ansiedade |
| <i>Valeriana officinalis</i> | Sedativo e ansiolítico |
| <i>Ginkgo biloba</i> | Vertigens, zumbidos, distúrbios circulatórios periféricos e insuficiência vascular cerebral |
| Castanha da Índia - varivax | Insuficiência venosa |
| <i>Hedera helix</i> | Expectorante |

Outrossim, em uma pesquisa realizada no município do Rio de Janeiro, os médicos entrevistados também afirmaram prescrever fitoterápicos com a finalidade de tratamento de sintomas do climatério^[14]. Em outra pesquisa, realizada na Estratégia Saúde da Família de Caicó-RN, destacou-se a prevalência de fitoterápicos indicados para o alívio de sintomas da menopausa^[16].

Por outro lado, o uso de medicamentos com objetivo ansiolítico e para combater distúrbios do sono foi apontado por profissionais de diferentes especialidades médicas incluindo: ginecologia (1), psiquiatria (1), pneumologia (1), pediatria (1), cardiologia (1) e endocrinologia (1).

Similarmente à pesquisa realizada na rede pública do município de Macaé-RJ, a prevalência da prescrição de medicamentos fitoterápicos com objetivo ansiolítico foi identificada em um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro-RJ^[14], em outro estudo realizado no município de Sousa-PB^[23] bem como em uma pesquisa realizada na Estratégia Saúde da Família de Caicó-RN^[16]

Um estudo realizado visando avaliar o perfil da prescrição de medicamentos fitoterápicos em uma farmácia de manipulação no município de Vitória da Conquista - BA apontou um predomínio na prescrição dos fitoterápicos *Valeriana officinalis* e *Hypericum perforatum*, ambos ansiolíticos^[11]. Ainda nesse sentido, foi observado em uma pesquisa no município de Itapeva - SP que a *Passiflora edulis* estava entre os

fitoterápicos mais prescritos^[12]. Do mesmo modo, nos municípios de Petrolina-PE^[15] e Viçosa do Ceará-CE^[17] a *Passiflora* se destacou entre os fitoterápicos mais prescritos. O predomínio da prescrição da *Passiflora*, portanto, evidencia uma forte tendência ao uso de medicamentos fitoterápicos para o tratamento de transtornos de ansiedade.

A *Passiflora* vai atuar sobre o sistema nervoso central como um depressor inespecífico de sua atividade. Embora seus mecanismos de ação ainda não estejam completamente esclarecidos, pressupõe-se que a *Passiflora* iniba a monoamina oxidase (MAO) e ative os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA)^[24]. É possível identificar na literatura evidências de que a *Passiflora* apresenta eficácia equiparável a outros fármacos ansiolíticos alopáticos, dentre os quais estão incluídos a classe dos derivados da carbamazepina^[25]. O uso de *Passiflora* para o tratamento de transtorno de ansiedade é apontado como eficaz. Dentre as vantagens do uso deste medicamento, dados na literatura vão incluir suas propriedades ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes associadas a uma reduzida incidência de efeitos colaterais e de dependência farmacológica^[26].

Além da *Passiflora*, os profissionais entrevistados também determinaram o uso de outros medicamentos fitoterapêuticos para afecções do trato respiratório, contudo, aqueles que afirmaram fazer o uso desses fármacos para tal finalidade foram majoritariamente os médicos pediatras (75%).

O uso de fármacos fitoterápicos direcionados ao tratamento de enfermidades do trato respiratório pode ser justificado pelo fato de que existe uma prevalência dessas doenças em algumas faixas etárias, na qual se inclui o público infantil. A literatura demonstra que as patologias do trato respiratório são responsáveis por um número expressivo de mortalidade e incapacidade em crianças. Dados demonstram ainda, que, no Brasil, essas disfunções são citadas como a segunda principal causa de internação^[17].

Em consonância com esse trabalho, também foi identificado nas UBS do município de Viçosa do Ceará-CE uma prevalência na prescrição de xaropes expectorantes em específico para o público infantil^[17]. O uso recorrente de fármacos fitoterápicos com função expectorante foi igualmente identificado no município Petrolina-PE, onde grande parte dos entrevistados afirmou prescrever o Guaco® (*Mikania glomerata* S.)^[15]; no município de Itapeva-SP^[12] e no município de Sousa-PB^[23]. Igualmente, uma pesquisa realizada no município do Rio de Janeiro demonstrou que o uso de medicamentos fitoterápicos com função expectorante para afecções do sistema respiratório está entre as principais prescrições^[14].

Alguns dos médicos entrevistados afirmaram prescrever fitoterápicos visando a melhora do sistema cardiovascular, sendo as principais especialidades que faziam uso desses medicamentos para tal finalidade: clínica médica (1), angiologia (1), cirurgia vascular (1) e dermatologia (1).

Assim como em Macaé, o uso de fitoterápicos para o tratamento de afecções cardiovasculares demonstrou-se prevalente somente no município de Itapeva-SP, através de cápsulas de castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum* L.), sendo 706 unidades de cápsulas dispensadas para essa finalidade^[12].

Os demais profissionais entrevistados que declararam prescrever fitoterápicos foram: dois para infecções virais (pediatras); um para labirintopatias (otorrinolaringologista); um para verrugas e molusco contagiosos (dermatologista); um para emagrecimento (endocrinologista); dois estimular o sistema imunológico (dermatologista e otorrinolaringologista); um para osteoartrite (reumatologista); um para fibromialgia (reumatologista); e um para constipação (nefrologista).

Resultados esperados pelos prescritores

No que diz respeito aos resultados esperados com a prescrição, os entrevistados afirmaram que visavam melhora dos sintomas com uma menor incidência de efeitos colaterais para o paciente. Na literatura, destacou-se que existe uma preferência por parte dos prescritores ao uso de medicamentos fitoterápicos em detrimento de benzodiazepínicos, o que se justifica pela diminuição dos efeitos colaterais que geralmente estão fortemente associados a essa classe de fármacos^[16]. Assim, corroborando os dados encontrados na pesquisa realizada no município de Macaé - RJ.

Além da menor incidência de efeitos adversos, os prescritores de fármacos fitoterápicos no município do Rio de Janeiro acrescentaram que os prescrevem, pois os pacientes tendem a preferir esse tipo de medicamento, em razão da eficácia e por considerarem medicamentos de menor custo^[14]. No município de Macaé, no entanto, a baixa ocorrência de efeitos colaterais foi o fator determinante para a prescrição.

Conclusão

Conclui-se neste trabalho que dentre os entrevistados foi unanimidade que os resultados esperados ao usar esses medicamentos vislumbram uma melhora dos sintomas e redução dos efeitos colaterais. Nesse sentido, é importante difundir o uso dessa prática integrativa para que o benefício do uso de medicamentos fitoterápicos não fique restrito apenas a uma parcela dos pacientes do Sistema Único de Saúde.

Ainda que haja conhecimento sobre a fitoterapia, os prescritores desconhecem a distribuição dos medicamentos pelo SUS, o que limita o acesso do paciente a medicações gratuitas. Dado o exposto, faz-se necessário melhor e maior divulgação da disponibilidade de fitoterápicos pelo Sistema Único de Saúde do município de Macaé para posterior fortalecimento das políticas públicas das práticas integrativas e complementares nesta região. Além disso, com o maior uso de medicamentos fitoterápicos pela população há uma aproximação entre o conhecimento científico e o saber popular, fazendo-se necessário o investimento em pesquisas científicas, vínculos com Universidades e gestão pública para modificar este cenário atual.

Fontes de Financiamento

Nenhuma.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradecemos ao programa PINC que nos permitiu construir esse trabalho.

Colaboradores

Concepção do estudo: ALDM; JLB; RAV; MBC

Curadoria dos dados: ALDM; JLB; RAV; MBC

Coleta de dados: ALDM; JLB; RAV; MBC

Análise dos dados: TFA; MBC

Redação do manuscrito original: ALDM; JLB; RAV; TFA; MBC

Redação da revisão e edição: TFA; MBC; RMBJ.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais**. 2020. Disponível em: [\[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/fitoterapicos\]](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/fitoterapicos) [acesso em: 7 de Julho de 2021].
2. Brasil. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 5.813** de 22 de junho de 2006. Aprova Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União. Brasília, 22 jun. 2006. Seção 1 p2. [\[https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=5813&ano=2006&ato=2f0c3ZU50MRpWT7ed\]](https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=5813&ano=2006&ato=2f0c3ZU50MRpWT7ed).
3. Machado E.R. **Legislação dos fitoterápicos: Leis que regulamentam o uso no Brasil. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Atena Editora 2019; [acesso 22 jun. 2021] [\[https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/24670\]](https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/24670).
4. Brasil. Ministério da Saúde. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos - PNPMF**, 2016. 192p. Disponível em: [\[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf\]](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf) [acesso em: 7 Jul. 2021].
5. Brasil. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME**. 2019. 219p. Disponível em: [\[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf\]](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf). [acesso em: 7 Jul. 2021].
6. Brasil. Prefeitura Municipal de Macaé. Secretaria Municipal de Saúde. **Portaria SMS 01/2017**. Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) 2017. 27p. Disponível em: [\[https://www.macaee.rj.gov.br/midia/uploads/REMUME%20MACAE%202017%20publica%C3%A7%C3%A3o%2003_2017%20Portaria%20SMS%2001_2017.pdf\]](https://www.macaee.rj.gov.br/midia/uploads/REMUME%20MACAE%202017%20publica%C3%A7%C3%A3o%2003_2017%20Portaria%20SMS%2001_2017.pdf). [acesso em: 21 Jun. 2021].
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Projeções da População de 2018**. Disponível em: [\[https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e\]](https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e). [acesso em: 20 Jun. 2021].
8. Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)**. 2021. Disponível em: [\[http://www.datasus.gov.br/\]](http://www.datasus.gov.br/). [acesso em: 21 Jun. 2021].
9. Brasil. Prefeitura Municipal de Macaé. **Capital Nacional do Petróleo**. 2021. Disponível em: [\[http://www.macaee.rj.gov.br/conteudo/leitura/titulo/capital-nacional-do-petroleo\]](http://www.macaee.rj.gov.br/conteudo/leitura/titulo/capital-nacional-do-petroleo). [acesso em: 14 Jun. 2021].
10. Caccia-Bava MCGG, 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). **Rev Ciênc Saúde Colet**. 2017 Mai; 22(5): 1651-9. [\[http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017225.16722015\]](http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017225.16722015).

11. Moraes MB, Marques MS, Soares ÉCS, Damascena RS. Perfil da Prescrição de Fitoterápicos em uma Farmácia de Manipulação de Vitória da Conquista - BA entre 2014 a 2018. **Rev Psicol.** 2018 Dez 18; 13(43): 76-86. [<https://doi.org/10.14295/online.v13i43.1509>].
12. Junior D, Machado V, Ferreira L, Scaranello, Moraes F. Perfil da Prescrição de Fitoterápicos na Farmácia Ensino - Farmácia Viva (FAIT/SMS) de Itapeva/SP no SUS. **Rev Cient Eletr Ciênc Aplic - FAIT.** Nov. 2020; 14(14). [acesso em: 07 Jul. 2021]. Disponível em: [http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/moEpCa399C5mG33_2020-12-17-15-41-7.pdf].
13. Martins, MDA. **Prescrição de fitoterápicos em uma farmácia magistral na Cidade de Manaus - AM.** Manaus, 2020. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso [Bacharel em Farmácia] - Escola Superior de Ciências da Saúde. Universidade do Estado do Amazonas - UEA. Manaus, 2020. [acesso em: 07 Jul. 2021]. Disponível em: [<http://repositorioinstitucional.uea.edu.br/handle/riuea/3166>].
14. Proux T. **Panorama da Prescrição de Medicamentos Fitoterápicos na Cidade do Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso - TCC [Curso de Pós-Graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos] - Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos/FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2011. [acesso em: 06 jul. 2021]. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/25628/2/tathiane_andrade.pdf].
15. Nascimento Junior BJ, Tinel LO, Silva ES, Rodrigues LA, Freitas TON, Nunes XP *et al.* Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. **Rev Bras PI Medic.** 2016 Mar; 18(1): 57-66. [http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/15_031].
16. Varela DSS, Azevedo DM. Saberes e práticas fitoterápicas de médicos na estratégia saúde da família. **Rev Trab Educ Saúde.** 2014 Ago.; 12(2): 273-90. [<http://dx.doi.org/10.1590/s1981-77462014000200004>].
17. Soares AAP, Silva ACR, Araújo Neto JH, Cavalcante ALC, Melo OF, Siqueira RMP. Aceitação de fitoterápicos por prescritores da Atenção Primária à Saúde. SANARE - **Rev Polit Públ.** 2018 Dez 15; 17(2). [<https://doi.org/10.36925/sanare.v17i2.1260>].
18. Rosa C, Câmara SG, Béria JU. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciênc Saúde Colet.** 2011; 16(1): 311-8. [acesso em 01 jul. 2021] [<https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000100033>].
19. Silvello CLC. **O uso de plantas medicinais e de fitoterápicos no SUS: uma revisão bibliográfica.** Porto Alegre, 2010. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso - TCC [Curso de graduação em Enfermagem] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, 2010. [<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/28232>].
20. Silva HCDS. Efeitos das Isoflavonas de soja sobre os sintomas climatérios. **J Health Sci.** 2013; 15(3). [Acesso em 07 jul. 2021]. Disponível em: [<https://journalhealthscience.pgskroton.com.br/article/view/687>].
21. Lombardo M. Potencial Adverso de Medicamentos Fitoterápicos: um Estudo com Foco em Medicamentos de Registro Simplificado. **Rev Ciênc Saúde.** 2021; 3(1). [acesso em: 07 jul. 2021]. [<https://www.revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/view/9>].
22. Pinheiro JD. Ação da *Aloe Vera* no reparo tecidual em humanos: uma revisão sistemática. **Rev Interdisc Est Saúde.** 2019; 8(2): 7-14. [acesso em: 18 jun. 2021]. [<https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/1944>].
23. Gadelha CS, Pinto Junior VM, Bezerra KKS, Maracajá PB, Martins DSS. Utilização de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais em diferentes segmentos da sociedade. **Rev Verde Agroecol Desenv Sustentável.** 2015; 10(3): 01-05. [acesso em: 19 jun. 2021] [<https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/RVADS/article/view/3564>].

24. Lopes MW, Tiyo R, Arantes VP. Utilização de *Passiflora incarnata* no Tratamento da Ansiedade. **Uningá Rev J.** 2017; 29(2). [acesso em: 07 jul. 2021]. [<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1952>].
25. Oliveira LM, Menezes Filho ACP, Porfiro CA. Uso da *Passiflora incarnata* L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada. **Res Soc Develop.** 2020; 9(11): e2349119487. [acesso em: 20 jun. 2021]. [<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9487>] [<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9487>].
26. Silva MC, Souza NB, Rocha TS, Paixão JA, Alcântara AMCM. Utilização da *Piper methysticum* L. e *Passiflora incarnata* L., no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada. **Rev Ibero-Amer Human Ciênc Educ.** 2021; 7(4): 959-973. [acesso em: 04 jun. 2021] [<https://doi.org/10.51891/rease.v7i4.1052>] [<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/1052>].

Histórico do artigo | Submissão: 08/01/2022 | **Aceite:** 11/08/2022 | **Publicação:** 30/06/2023

Como citar este artigo: Martins ALD, Barbosa JL, Vieira RA, Bastos Junior RM *et al*. Prevalência da prescrição de medicamentos fitoterápicos por médicos do município de Macaé-RJ. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 260-273. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1405>>. 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.





Propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *Bauhinia*: revisão integrativa

Antidiabetic properties of medicinal plants of the genus *Bauhinia*: integrative review

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1399>

Caledônio, Roberta Freitas¹

 <https://orcid.org/0000-0003-0787-8070>

Queiroga, Anne Caroline Ferreira²

 <https://orcid.org/0000-0002-7958-2247>

Caledônio, Wilma Freitas³

 <https://orcid.org/0000-0002-6292-8299>

Felício, Janiel Ferreira^{4*}

 <https://orcid.org/0000-0002-5601-0086>

Xavier, Bárbara Letícia de Queiroz⁵

 <https://orcid.org/0000-0003-1622-9128>

Oliveira, Yara Santiago de⁶

 <https://orcid.org/0000-0001-8812-948X>

Rufino, Maria do Socorro Moura⁷

 <https://orcid.org/0000-0003-3450-9481>

Amaral, Jeferson Falcão do⁷

 <https://orcid.org/0000-0003-0426-0347>

¹Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), Instituto de Educação à Distância (IEAD), Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Curso de pós - graduação em Saúde da Família, Rodovia CE 060, Km 51, *Campus* dos Palmares, CEP 62785-000, Acarape, CE, Brasil.

²Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), Instituto de Desenvolvimento Rural (IDR), Rua José Franco de Oliveira, s/n - Zona Rural, *Campus* das Auroras, CEP 62790-970, Redenção, CE, Brasil.

³Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Centro de Ciências Agrárias-CCA-*Campus* II, 12 Rodovia, PB-079, CEP 58397-000, Areia, PB, Brasil.

⁴Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Laboratório de Pesquisa em Saúde e Enfermagem no Cuidado às pessoas em Condições Agudas e Crônicas (LAPAC - UFRN), *campus* Universitário, Lagoa Nova, CEP 59078-970, Natal, RN, Brasil.

⁵Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSCol), Departamento de Odontologia, Av. Senador Salgado Filho, 1787, Lagoa Nova, CEP 59078-970, Natal, RN, Brasil.

⁶Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Rua José Franco de Oliveira, s/n, Zona Rural, *Campus* das Auroras, CEP 62790-970, Redenção, CE, Brasil.

⁷Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), Mestrado Acadêmico em Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis (MASTS), Rua José Franco de Oliveira, s/n, Zona Rural, *Campus* das Auroras, CEP 62790-970, Redenção, CE, Brasil.

*Correspondência: janielferreira1@gmail.com.

Resumo

Diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que resultam em hiperglicemia decorrente de defeitos na ação e/ou secreção da insulina, sendo possível encontrar na literatura diversas plantas com relato de atividade antidiabética, entre elas, as do gênero *Bauhinia*. Assim, o objetivo desse artigo foi abordar através da literatura as propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *Bauhinia*, que são popularmente conhecidas como pata-de-vaca, unha-de-vaca, unha de boi ou bauínia. Dessa forma,

foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados LILACS e PubMed/MEDLINE, que abrangeram publicações nacionais e internacionais, de 2000 a 2021, totalizando 20 artigos. Evidenciou-se através dos artigos que o gênero *Bauhinia* seria coadjuvante à terapêutica do *Diabetes mellitus*, apresentando propriedades antidiabéticas, e que sua utilização auxilia no controle da patologia e prevenção de danos. Todavia, mesmo sendo uma planta vastamente utilizada pela população, ainda não foi regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil e não apresenta indicação terapêutica, pois ainda se fazem necessários mais estudos que comprovem a sua segurança e eficácia, principalmente em humanos.

Palavras-chave: *Bauhinia*. *Diabetes mellitus*. Hiperglicemia. Hipoglicemia.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous group of metabolic disorders that result in hyperglycemia due to defects in insulin action and/or secretion, and it is possible to find in the literature several plants with reports of antidiabetic activity, including those of the *Bauhinia* genus. Thus, the purpose of this article is to approach through the literature the antidiabetic properties of medicinal plants of the *Bauhinia* genus, which are popularly known as pata-de-vaca, unha-de-vaca, unha de boi or bauínia. Thus, a bibliographic survey was carried out in the LILACS and PubMed/MEDLINE databases, which covered national and international publications, from 2000 to 2021, totaling 20 articles. It was evidenced through the articles that the *Bauhinia* genus would be an adjunct to the treatment of *Diabetes mellitus*, presenting antidiabetic properties, and that its use helps in the control of the pathology and damage prevention. However, even though it is a plant widely used by the population, it has not yet been regulated by the National Agency of Sanitary Vigilance of Brazil and has no therapeutic indication, as more studies are still needed to prove its safety and efficacy, especially in humans.

Keywords: *Bauhinia*. *Diabetes mellitus*. Hyperglycemia. Hypoglycemia.

Introdução

Diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que resultam em hiperglicemia decorrente de defeitos na ação e/ou secreção da insulina. A classificação do DM atualmente proposta baseia-se nos fatores etiológicos e não nos tipos de tratamento utilizados, apresentando-se em quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Adicionalmente, o DM descompensado pode levar a complicações crônicas, tais como: cegueira, insuficiência cardíaca e/ou renal, neuropatia e retinopatia^[1].

Há milhares de anos plantas medicinais têm desempenhado um papel de prevenção e tratamento de doenças humanas e continuam sendo fonte de inovação para a descoberta de novas drogas. As plantas medicinais com propriedades hipoglicêmicas são compostas por metabólitos secundários envolvidos nos processos de crescimento, desenvolvimento e reprodução das plantas, são exemplos destes: os glicosídeos, alcalóides, terpenos, flavonoides, carotenóides, dentre outros, que são responsáveis por aumentar a produção de insulina e tratar organismos humanos, combatendo sintomas e curando doenças, além de ter ação preventiva contra algumas enfermidades.

Na literatura encontram-se diversas espécies vegetais associadas ao *Diabetes mellitus*, estimando-se que existam mais de 1200 plantas com atividade antidiabética com base na etnofarmacologia, mas apenas um

terço dessas foi estudado e tiveram suas ações cientificamente comprovadas^[2-4]. Dentre elas, podem-se mencionar as plantas do gênero *Bauhinia*, pertencente à família Fabaceae, que agrupa diferentes espécies que são popularmente conhecidas como pata-de-vaca, unha-de-vaca, unha de boi ou bauínia^[5-7]. Na medicina popular as folhas da pata-de-vaca são consideradas antidiabéticas e diuréticas, sendo utilizadas na forma de chá (infusão)^[8,9]. Outros usos da planta são para infecção no trato urinário, redução de colesterol e contra cistites, parasitoses intestinais, elefantíase^[8,9].

A *Bauhinia* (*B. affinis*, *B. forficata* ou *B. variegata*), compõe a lista de plantas medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS), gerando confusões quanto às espécies do gênero para uso medicinal. Todavia, as espécies do gênero em questão não constam na lista da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mesmo com a comprovação científica de algumas como medicinais^[10]. Embora não regulamentada, a ANVISA por meio da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 26 de 13 de maio de 2014, lista em seu anexo I as espécies que não podem compor fitoterápicos, o que não inclui as espécies do gênero *Bauhinia*^[11].

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi identificar na literatura quais as evidências quanto às propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *Bauhinia* sob o DM, e a relevância da pesquisa consiste no fato de possibilitar o repasse de informações fundamentadas cientificamente e validadas para o autocuidado do paciente com DM, com o intuito de ser um diferencial na educação em saúde dessa população, colaborando com uma prática segura e baseada em evidências científicas^[12-14]. Além disso, não foram encontrados na literatura muitos trabalhos sobre o assunto, o que despertou o interesse em desenvolvê-lo, a fim de demonstrar através da revisão integrativa as discussões e experiências sobre a utilização das plantas do gênero *Bauhinia*.

Metodologia

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Este método possibilitou sumarizar as pesquisas já concluídas e obter conclusões a partir de um tema de interesse. Uma revisão integrativa bem realizada exige os mesmos padrões de rigor, clareza e replicação utilizada nos estudos primários. Embora os métodos para a condução de revisões integrativas variem, existem padrões a serem seguidos.

Na operacionalização dessa revisão, utilizou-se as seguintes etapas: seleção das questões temáticas, estabelecimento dos critérios para a seleção da amostra, representação das características da pesquisa original, análise dos dados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão^[15].

Descrição do estudo

Após a definição do tema foi feita uma busca nas bases de dados virtuais LILACS, PubMed/MEDLINE, utilizando-se computador com acesso à internet. Para a busca bibliográfica utilizaram-se termos nos idiomas português e inglês.

Para o levantamento dos artigos, utilizaram-se os descritores “*Bauhinia*”, “*Diabetes mellitus*”, “hiperglicemia” e “hipoglicemia”. Realizamos o agrupamento dos descritores utilizando o operador booleano AND da seguinte forma: “*Bauhinia AND Diabetes mellitus*”; “*Bauhinia AND hiperglicemia*”; e “*Bauhinia AND hipoglicemia*”.

Em seguida, foram localizados os artigos e avaliados os resumos cuja palavra-chave estivesse contida no trabalho. O passo seguinte foi uma leitura exploratória das publicações apresentadas no período de 2000 a 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordavam discussões e experiências sobre a utilização da *Bauhinia* e propriedades antidiabéticas sob o DM.

Critérios de inclusão/exclusão

Os critérios de inclusão empregados que conduziram a pesquisa foram: artigos que respondessem a pergunta de partida; estivessem compreendidos no período de 2000 a 2021, por ter sido o período de maior produção científica quanto ao tema; se encontrassem disponíveis de forma gratuita, eletronicamente e completos na íntegra. Os critérios de exclusão empregados foram: trabalhos em formatos de projeto de pesquisa, manuais ou repetidos entre as bases de dados. O estudo foi realizado no período de agosto a novembro de 2021.

Análise dos dados

Para análise e categorização dos artigos foi realizada uma leitura interpretativa dos que se enquadravam nos critérios de inclusão/exclusão do estudo e realizada a análise descritiva dos dados de acordo com os objetivos propostos. Os dados foram coletados simultaneamente, sendo analisados e apresentados através de revisão de literatura integrativa. Foram enquadrados e analisados juntos os objetivos que versavam sobre a mesma finalidade, que abordavam discussões e experiências sobre a utilização da *Bauhinia* e a redução da glicemia sob o DM.

Aspectos éticos

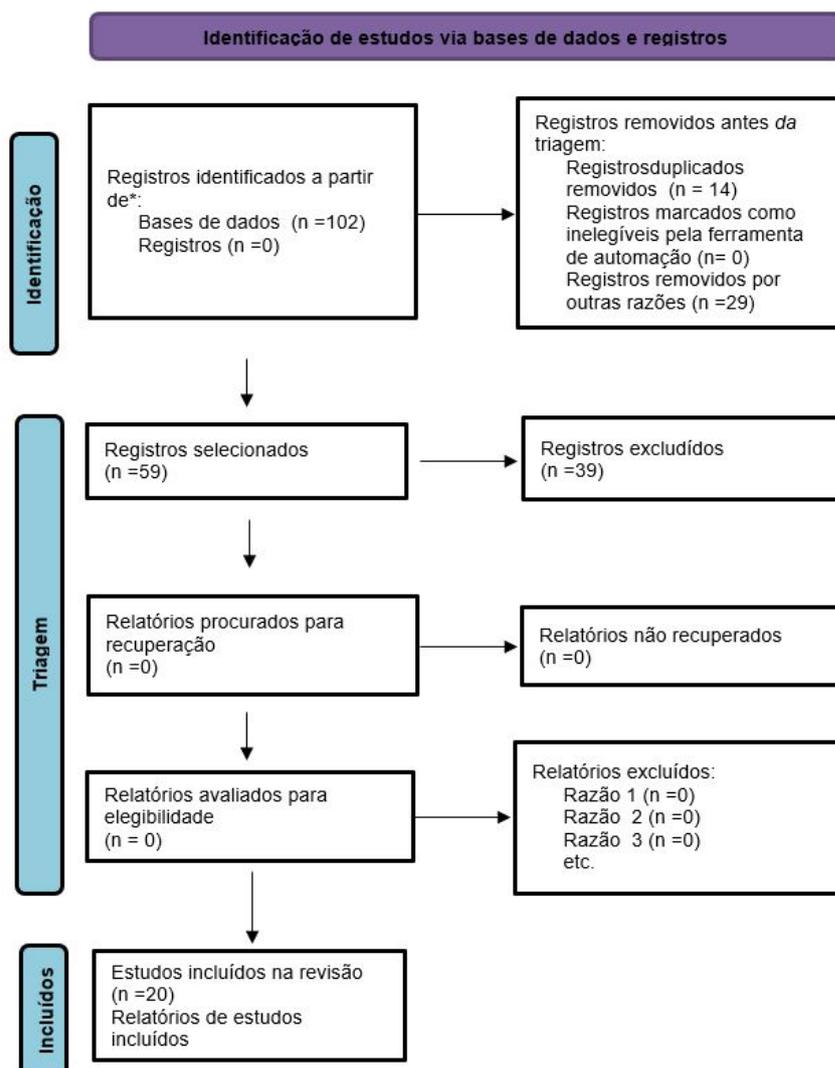
Foram respeitados os aspectos éticos no que concorda a fidedignidade dos dados e autores encontrados nos artigos que compõem a amostra.

Resultados e Discussão

A base de dados LILACS forneceu 27 artigos, sendo 12 deles com acesso gratuito e 03 com acesso pago, deste modo, entrando no caráter de exclusão. Dos 12 artigos que possuíam livre acesso, somente 03 responderam aos descritores.

A base de dados PubMed/MEDLINE forneceu 75 artigos, sendo 30 deles com acesso gratuito. Vale ressaltar que, entre as bases de dados LILACS e PubMed foram obtidos 14 artigos iguais entre elas, resultando em 34 artigos de livre acesso, no qual 14 artigos responderam à pergunta de partida. Em todos os artigos ocorreu a sua leitura exaustiva integralmente antes de serem excluídos do presente trabalho. A sequência de seleção dos artigos a partir das bases de dados consultadas foi representada na **FIGURA 1**.

FIGURA 1: Artigos selecionados/base de dados para a Revisão Integrativa.



Fonte: PRISMA.

Os benefícios das plantas medicinais encontram-se amplamente documentados em diversas culturas, e estas vêm sendo alvo de estudos científicos com o objetivo de comprovar seus efeitos terapêuticos no DM, em que de acordo com os fitoconstituintes das plantas (compostos fenólicos, terpenos, flavonoides, alcalóides, entre outros) existem mecanismos de ação diferentes, que baixam os níveis de glicose no sangue como: estimulação a regeneração das células β , aumento da liberação de insulina e do efeito inibidor contra a enzima insulinase, resistência aos hormônios que aumentam a glicemia (glucagon e somastatina), aumento da utilização de glicose pelos tecidos e órgãos e restabelecimento dos níveis de glicogênio hepático^[16,17].

Com o intuito de identificar na literatura quais as evidências quanto as propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *Bauhinia* sob o DM, esse estudo levou em consideração vários gêneros de *Bauhinia* como: *forficata*, *candicans*, *kalbreyere*, *variegata*, *thoningii*, *tomentosa*, *vahlilii*, *holophylla* e *cheilandra*, bem como os dados relacionados as suas composições químicas^[18]. Dessa forma, os **QUADROS 1 - 4** trazem a síntese dos artigos obtidos nesta revisão integrativa, segundo espécies do gênero em estudo.

Os resultados encontrados, mediante os estudos analisados, foram promissores quanto às propriedades hipoglicemiantes das plantas do gênero *Bauhinia*, nos quais foram analisados flavonoides, tais como a

fração n-butanólica e a kaempferitrina, a fim de comprovar sua eficácia e identificar seus possíveis mecanismos de ação na redução da glicemia.

O controle glicêmico em indivíduos com DM é imprescindível para a sua terapêutica e um dos fatores que está relacionado ao aumento da glicemia é a absorção intestinal de glicose (AIG). Consequentemente sua redução torna-se importante para a diminuição de hiperglicemia nessa população e estudos tem demonstrado que o extrato aquoso de folhas de *B. megalandra* inibe a AIG. A *B. megalandra* tem como responsável por seu efeito biológico alguns compostos como: kaempferol 3-O-a-ramnósido, quercetina 3-O-a-ramnósido e fração III, em que o primeiro tem sido correlacionado como inibidor competitivo do cotransportador SGLT1 intestinal. A fração III que foi mencionada em diversos estudos como um dos componentes que apresentou melhor resposta hipoglicemiante é responsável por 43% da inibição de AIG, quando comparada com as outras frações.

O estudo de Jorge *et al.*^[26] sugeriu que o composto canferitrina tem aumento da captação de glicose no músculo *soleus* de ratos, de forma equivalente a insulina. Ainda sugere que o observado *in vivo* possa ser proveniente de um efeito que reproduz a ação da insulina e que possivelmente relaciona-se com o transportador de glicose. Ainda *in vivo* observou que o composto não modificou a glicosúria, o que vai de encontro com o achado de Pepato *et al.*^[23], onde a divergência pode ser atribuída às diferentes condições de estudo, como, por exemplo, a duração do tratamento.

Quanto ao mecanismo de ação hipoglicemiante da *B. forficata* Pepato *et al.*^[23] observaram que os níveis de glicose eram reduzidos, enquanto os níveis de glicogênio hepático mantinham-se inalterados, descartando, dessa forma, sua atuação decorrente da redução de glicogenólise e sugeriram ainda que seu efeito seja semelhante a ação das biguanidas e que sua atividade antidiabética seja resultante da inibição da gliconeogênese e redução de hormônios contra-regulatórios.

A maioria dos estudos analisados apresentou resultados positivos quanto à utilização do gênero *Bauhinia* e sua atividade antidiabética e hipoglicemiante, porém alguns são controversos. Essa divergência encontrada pode estar relacionada a diversos fatores como: desenvolvimento do estudo (modelo experimental, tipo e método de preparação de extratos/frações, doses e vias de administração, período de tratamento).

A *Bauhinia* tem utilização crescente pelas pessoas no controle de sua saúde e combate a doenças, compõe a lista de plantas mais utilizadas e diversas pesquisas comprovam sua eficácia, mas é necessário que mais estudos farmacológicos sejam realizados com espécies nativas como a *B. rufa* e *B. guinensis*, para que possam ter suas propriedades medicinais comprovadas. Diante da grande variedade de espécies da *Bauhinia* é comum observar certa confusão quanto ao seu uso medicinal e cada tipo apresenta princípios medicinais distintos. Alguns associam as propriedades das plantas as suas características visuais, porém as espécies se assemelham. Assim, a botânica torna-se indispensável para a distinção dos tipos e conceitos simples devem ser de conhecimento da população, para a correta diferenciação. É importante considerar que mesmo diante do amplo consumo popular a ANVISA ainda não regulamentou as espécies desta planta medicinal, mas que a mesma encontra-se na lista de plantas de interesse do SUS^[7].

QUADRO 1: Síntese dos artigos obtidos e estudados na Revisão Integrativa para *Bauhinia forficata* (2000 a 2021). (As colunas 3 e 4 são citações, portanto devem ser numeradas na sequência do texto, conforme as instruções aos autores da revista).

| Nº | Título | Autor | Publicação / Base de Dados | Objetivo | Modelo | Desenho Metodológico |
|----|--|---------------------------------------|---|---|--------|---|
| 1 | <i>Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de Bauhinia forficata subsp. Pruinosa y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos.</i> | Toloza- Zambra et al. ^[19] | Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, Chile. 2015; 14(1) LILACS | Determinar o conteúdo de rutina e trigonelina em infusões e extratos aquosos de <i>B. forficata pruinosa</i> , e avaliar o efeito da infusão de 0,15% nos níveis de glicemia de jejum e %HbA1c. | Humano | Determinou-se o teor por HPLC de rutina e trigonelina em extratos aquosos e liofilizados a partir de folhas de <i>B. forficata</i> . Posteriormente, um estudo clínico piloto foi realizado com 15 voluntários diabéticos e pré-diabéticos, tendo uma dose de infusão a 0,15%, três vezes por dia após as refeições, durante 3 meses. Antes de iniciar o tratamento, foram determinados peso, altura, pressão arterial, glicemia de jejum e %HbA1c, com posterior acompanhamento quinzenal. |
| 2 | <i>Hypoglycemic activity of dried extracts of Bauhinia forficata Link.</i> | Cunha et al. ^[20] | Phytomedicine, Brasil. 2010;17 PubMed /MEDLINE | Investigar a atividade hipoglicemiante de extratos secos de folhas de <i>B. forficata in vivo</i> , bem como a influência dos processos de secagem e granulação sobre esta atividade. | Rato | Nesse estudo o diabetes foi induzido por meio da aplicação de 60 mg/Kg de STZ em ratos machos. Os animais foram distribuídos e tratados em 6 grupos, a saber: grupo 1 – ratos saudáveis (salina 3 ml/Kg); grupo 2, 3, 4, 5 e 6 – ratos diabéticos (salina 3 ml/kg, glibenclamida 5 mg/Kg, ODE 200 mg/Kg, SDE 200 mg/kg e WGE 200 mg/Kg, respectivamente). Após 7 dias de tratamento a glicose em jejum foi determinada. |
| 3 | <i>Acute effect of Bauhinia forficata on serum glucose levels in normal and alloxan- induced diabetic rats</i> | Silva et al. ^[21] | Journal of Ethnopharm Ecology, Brazil. 2002; 83 PubMed /MEDLINE | Estudar o efeito agudo da fração n-butanólica de folhas de <i>Bauhinia forficata Link (Leguminosae)</i> (BF) nos níveis de glicose sérica de ratos. | Rato | Foram utilizados ratos <i>Wistar</i> albinos machos, e o diabetes induzido por ALX (70 mg/Kg). Desenvolveu-se em 3 estudos utilizando a fração n- butanólica de BF em ratos normais, diabéticos e com hiperglicemia, em que todos formaram grupos compostos por 5 ratos para análise. Os ratos normais foram divididos em 3 grupos: grupo 1 – controle, grupo 2 – tratado com etanol a 1%/H ₂ O (0,5 ml), e grupo 3 – recebeu BF (400, 500, 600 e 800 mg/kg). Os ratos diabéticos foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos: grupo 1 – controle; Grupo 2 – etanol a 1%/H ₂ O (0,5 ml); grupo 3 – BF (400, 600 e 800 mg/kg). E os ratos com hiperglicemia foram divididos em três grupos: grupo 1 – controle; grupo 2 – glicose (4 g/kg); Grupo 3 – glicose (4 g/kg) associada a 800 mg/kg da fração n- butanol. Nos estudos 1 e 2 a glicose sérica foi medida antes do recebimento da fração e 1, 2 e 3 h após a tratamento. Já no estudo 3 foram coletadas antes e aos 30, 60, 90 e 180 min após a carga de glicose. |

| | | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|---|---|-------------|--|
| 4 | <p><i>Antidiabetic Activity of Bauhinia forficata Extracts in Alloxan-Diabetic Rats</i></p> | <p>Lino et al.^[22]</p> | <p>Biological & Pharmaceutical Bulletin. Brasil, 2004; 27(1) PubMed/MEDLINE</p> | <p>Investigar os efeitos da ingestão diária por 7 dias de extratos da <i>Bauhinia forficata</i> sob a glicose e níveis lipídicos em ratos diabéticos induzidos por aloxano (ALX).</p> | <p>Rato</p> | <p>Foram utilizados ratos machos da linhagem <i>Wistar</i> e o diabetes induzido por ALX (60 mg/Kg). Os ratos foram divididos em 10 grupos de 5 a 8 animais cada e o tratamento ocorreu durante 7 dias. Grupo I e II: Controle Normal e Controle Cremophor receberam água destilada e Cremophor 3% (10 ml/kg), respectivamente. Grupos III, IV, V, VI, VII, VIII e IX receberam ALX e 48 h depois foram tratados com água destilada (controle diabético), extrato aquoso, extrato etanólico e extrato hexânico, em doses de 200 e 400 mg/kg, respectivamente; e o Grupo X foi tratado com glibenclamida 5 mg/kg, como padrão.</p> <p>Amostras de sangue foram coletadas apenas dois e sete dias após tratamento. Os parâmetros bioquímicos estudados foram: glicose plasmática, triglicerídeos, colesterol, HDL e LDL.</p> |
| 5 | <p><i>Anti-diabetic activity of Bauhinia forficata decoction in streptozotocin-diabetic rats</i></p> | <p>Pepato et al.^[23]</p> | <p>Journal of Ethnopharmacology, Brasil. 2002; 81 PubMed /MEDLINE</p> | <p>Investigar os Efeitos do tratamento oral de decoção de <i>Bauhinia forficata</i> nas características metabólicas de ratos diabéticos induzidos por STZ e não diabéticos.</p> | <p>Rato</p> | <p>Foram realizados dois estudos, um com ratos diabéticos e o outro com os saudáveis. No grupo diabético, distribuíram os ratos em pares, em que um teve o diabetes induzido pela STZ (40 mg/kg) e passou a receber a decoção da <i>B. forficata</i> e outro do par constituiu o grupo controle e recebeu água potável. Da mesma foi realizado com o grupo não diabético, sendo distribuídos de forma aleatória para receber a decoção de <i>B. forficata</i> ou água potável (controle). As glicoses plasmática e urinária foram aferidas a cada 7 dias durante os 31 dias de tratamento. Foi ainda construído um grupo controle adicional, no qual ratos diabéticos foram tratados com insulina duas vezes ao dia (3 UI de NPH) ou com solução de NaCl em mesmo volume e administrada de forma idêntica.</p> |

| | | | | | | |
|---|---|--|--|---|-------------|--|
| 6 | <p><i>Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3,7- O-(r)-dirhamnoside from Bauhinia forficata Leaves</i></p> | <p>Sousa <i>et al.</i>^[24]</p> | <p>Journal of Natural Products, Brasil. 2004; 67(5) PubMed/MEDLINE</p> | <p>Elucidar o efeito agudo da kaempferitrina na redução da glicose no sangue em ratos normais, normais hiperglicêmicos e diabéticos induzidos por aloxano.</p> | <p>Rato</p> | <p>Foram utilizados ratos <i>Wistar</i> machos e o diabetes foi induzido por ALX (60 mg/kg). Os animais foram divididos em 3 estudos utilizando grupos de 6 ratos, sendo separados em animais normais, diabéticos induzidos por aloxano e normais hiperglicêmicos. Os animais normais foram aleatoriamente divididos em três grupos: grupo I (controle); o grupo II recebeu o veículo; grupo III recebeu kaempferitrina (50, 100 e 200 mg/kg). Os animais diabéticos foram randomizados em três grupos: grupo I, ratos diabéticos (controle); grupo II ratos diabéticos receberam veículo; e grupo III, ratos diabéticos que receberam a kaempferitrina (50, 100 e 200 mg/kg). Ratos em jejum foram divididos em quatro grupos: grupo I (controle); grupo II ratos recebendo glicose (4 g/kg); grupo III ratos recebendo glicose (4 g/kg) mais kaempferitrina (100 mg/kg); e grupo IV, ratos que receberam glicose (4 g/kg) mais tolbutamida (100 mg/kg). Amostras de sangue foram coletadas apenas antes e aos 30, 60, 90 e 180 min após a glicose carga, e os níveis de glicose no sangue foram medidos.</p> |
| 7 | <p><i>Antidiabetic potential of Bauhinia forficata Link leaves: a non- cytotoxic source of lipase and glycoside hydrolases inhibitors and molecules with antioxidant and antiglycation properties</i></p> | <p>Franco <i>et al.</i>^[25]</p> | <p>Biomedicine & Pharmacotherapy, USA. 2020; 123 PubMed /MEDLINE</p> | <p>Sugerir a constituição fitoquímica de frações do extrato etanólico das folhas de <i>B. Forficata</i> utilizando HPLC-ESI-MS / MS, e avaliar suas atividades em ensaios enzimáticos para avaliar seu potencial inibitório contra α-amilase, α-glucosidase e lipase, como bem como suas capacidades antioxidantes e anti-glicação.</p> | <p>Rato</p> | <p>As folhas de <i>B. forficata</i> foram esmagadas e submetidas à maceração estática por sete dias, utilizando 500g de material vegetal para cada 2,5 L de etanol 98% (1: 5 m / v). Após a extração, as soluções foram filtradas e o solvente completamente removido por evaporador rotativo sob pressão reduzida a 40°C. O processo de maceração foi repetido três vezes até o esgotamento da extração garantida, e os extratos foram congelados e liofilizados para remover a água remanescente. O extrato bruto foi solubilizado em 50 mL de solução hidrometanólica (90%) e submetido ao fracionamento líquido-líquido, com diferentes solventes em ordem crescente de polaridade: hexano, diclorometano, acetato de etila, n-butanol e água. Os solventes foram removidos usando um evaporador rotativo sob pressão reduzida a 40 °C e as frações foram congeladas e liofilizadas para remover a água restante.</p> |

| | | | | | |
|---|---|------------------------------------|---|--|---|
| 8 | <p><i>Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14C- glucose uptake in rat soleus muscle</i></p> | <p>Jorge et al.^[26]</p> | <p>Chemico- Biological Interactions, Brasil. 2004; 149 PubMed/MEDLINE</p> | <p>Investigar o efeito em longo prazo da kaempferitrina na glicemia de ratos diabéticos, bem como o efeito <i>in vitro</i> deste composto na captação de 14C-d-glicose e incorporação de 14C-leucina em proteínas em músculo <i>soleus</i> de ratos normais.</p> | <p>Rato</p> <p>Foram utilizados ratos machos e o diabetes foi induzido por ALX (50 mg/kg). Animais diabéticos confirmados foram randomizados em dois grupos de seis ratos: Grupo I, ratos diabéticos que receberam veículo e o Grupo II, ratos diabéticos que receberam kaempferitrina a 100 mg/kg. A glicose sérica foi medida antes dos animais receberem o composto e em 1, 2, 3, 6 e 24 h subsequente ao tratamento. Outro estudo foi desenvolvido para avaliar os efeitos da kaempferitrina na glicosúria em ratos normais e diabéticos, para isso, os animais normais e diabéticos em jejum durante a noite foram divididos aleatoriamente em dois grupos de cinco ratos: Grupo I serviu como controle; Grupo II recebeu kaempferitrin por gavagem oral na dose de 100 mg/kg. Os ratos foram mantidos individualmente em gaiolas metabólicas, para recolher as amostras urinárias. A urina foi coletada mais de 3 horas após o tratamento com veículo ou composto. E para o estudo sobre a captação de glicose-14C em músculo de ratos, foram utilizados músculos de ratos normais: um músculo (alternadamente à esquerda e à direita) de cada rato foi usado como experimental e o contralateral foi usado como o ao controle.</p> |
|---|---|------------------------------------|---|--|---|

Legenda: O **QUADRO 1** apresenta diferentes desfechos relativos a utilização da *Bauhinia forficata* sob o *Diabetes mellitus* foram observados nesses estudos, desde a demonstração de leve efeito hipoglicêmico em pacientes com pré-diabetes e DM2 (estudo nº 1) até a redução significativa dos níveis de glicose (estudos nº 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8). Cabe ressaltar que os estudos apresentados acima foram executados mediante diferentes perfis metodológicos, tais como: diferenças no modelo utilizado, uma vez que o estudo 1 teve humanos como modelo, e os demais utilizaram ratos; diferentes formas de preparo e/ou administração, pois o estudo nº 1 utilizou uma infusão de folhas, enquanto outros estudos utilizaram decoção (estudo nº 5) e administração por gavagem (estudo nº 4). No estudo nº 2, particularmente, verificou-se a existência de uma correlação entre a atividade hipoglicemiante dos extratos secos de folhas de *Bauhinia forficata* com os processos de secagem (spray-drying e secagem em estufa) envolvidos, haja vista as vantagens que têm sido atribuídas aos extratos secos sobre as formas fluídas convencionais. E foi observado que esses processos não influenciaram significativamente o perfil de flavonoides ou sua atividade hipoglicemiante. É interessante pontuar que a forma de preparo tradicional e mais acessível a população é o chá, que é uma forma fluída. Considerando as informações apresentadas foi possível observar, mediante os estudos analisados, que a *Bauhinia forficata* tem potencial farmacológico e biológico no tratamento complementar de DM, sugerindo validade do seu uso clínico para esta finalidade.

QUADRO 2: Síntese dos artigos obtidos e estudados na Revisão Integrativa para *Bauhinia candicans* (2000 a 2021).

| Nº | Título | Autor | Publicação/ Base de dados | Objetivo | Modelo | Desenho Metodológico |
|----|---|--------------------------------|--|---|--------|--|
| 9 | Níveis glicêmicos e de colesterol em ratos com <i>Diabetes mellitus</i> aloxano induzido, tratados com infusão de <i>Bauhinia candicans</i> ou <i>Syzygium jambolanum</i> | Soares et al. ^[27] | Ciência Rural, Santa Maria. 2000; 30(1) LILACS | Induzir experimentalmente em ratos DM por aloxano e verificar se a administração de infusão de plantas utilizadas no tratamento popular de DM como (Bc) e (Sj) possui efeito sobre a glicemia e a colesterolemia. | Rato | 60 ratos machos adultos da linhagem Wistar, foram submetidos à indução de DM insulino dependente com ALX. O estudo foi dividido em dois experimentos. No primeiro, 15 ratos receberam o ALX na dosagem de 40mg/kg em dose única e no segundo, 60mg/kg uma vez ao dia, durante três dias. A hiperglicemia foi confirmada no terceiro dia de cada experimento. Após esta confirmação, os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos de cinco para o primeiro e três grupos de quinze animais para o segundo experimento. O grupo 1 (controle), grupo 2 recebeu infusão de Sj "ad libitum" como fonte líquida e o grupo 3 recebeu infusão de Bc, por um período de 21 dias (primeiro experimento) e 40 dias (segundo experimento). A colheita de sangue foi realizada nos dias 3, 9, 16 e 23 do primeiro experimento e nos dias 3, 16, 24 e 40 do segundo. |
| 10 | <i>Bauhinia candicans</i> stimulation of glucose uptake in isolated gastric glands of normal and diabetic rabbits | Fuentes et al. ^[28] | Fitoterapia, Chile. 2006; 77. PubMed /MEDLINE | Estudar o efeito da fração III de <i>B. candicans</i> no transporte de glicose através da membrana basolateral usando a técnica de IGG | Coelho | Foram utilizados coelhos neozelandeses de ambos os sexos e o diabetes foi induzido por ALX (90 mg/kg), já os do grupo controle receberam volume semelhante do veículo sozinho. Posteriormente, os animais (controle e tratados com ALX) foram divididos de forma aleatória em 2 grupos com 10 em cada. Realizaram a técnica de IGG e o experimento de captação de glicose, utilizando glicose e a fração III de <i>B. candicans</i> em ambos os grupos. Além disso, também foi avaliada a interação da insulina e <i>B. candicans</i> na captação de glicose. |

| | | | | | | |
|----|--|---------------------------------------|--|---|--------|--|
| 11 | <i>Hypoglycemic activity of Bauhinia candicans in diabetic induced rabbits</i> | Fuentes <i>et al.</i> ^[29] | Fitoterapia, Chile. 2004; 75 PubMed /MEDLINE | Investigara atividade hipoglicemiante <i>in vivo</i> do extrato metanólico da <i>B. candicans</i> e de algumas de suas frações em dois modelos animais experimentais: coelho normal e diabético induzido por aloxano. | Coelho | Foram utilizados coelhos neozelandeses de ambos os sexos e o diabetes foi induzido por ALX (90 mg/kg), já os do grupo controle receberam volume semelhante do veículo sozinho. Cinco dias depois da administração do ALX, coelhos hiperglicêmicos foram selecionados e randomizados em grupos de sete animais cada. O extrato metanólico de folhas de <i>B. Candicans</i> e suas frações foram suspensas em solução de NaCl a 0,9% e administrado por via oral na dose de 8 mg/kg. A mesma quantidade da fração III da <i>B. candicans</i> foi diluída em água solúvel e aplicada por via intravenosa. No grupo controle os animais receberam apenas solução salina. O sangue foi coletado em 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240 e 360 min após a administração dos compostos de teste. |
|----|--|---------------------------------------|--|---|--------|--|

Legenda: O **QUADRO 2** apresenta alguns defechos relacionado a *Bauhinia candicans* para pacientes com *Diabetes mellitus* foram abordados, a saber: No estudo **9** observou-se que a infusão da planta *Bc* não possuiu efeito sobre a hiperglicemia, colesterolemia e sinais clínicos do DM. Ademais, no estudo **10**, a captação da glicose atingiu valor significativamente máximo no IGG de ambos animais normais e diabéticos na presença da fração. Posteriormente, encontrou-se que quando IGG de diabéticos foram incubados na presença de insulina, fração III e insulina mais fração III, a captação de glicose marcada aumentou significativamente, em relação ao controle, o que sugere que alguns componentes da fração III exercem seu efeito por uma atividade semelhante ao mecanismo da insulina. Assim, a fração III de *B. candicans* demonstrou estimular o transporte de glicose através da membrana basolateral e mais estudos são necessários para identificar o mecanismo exato. Posteriormente, no estudo **11**, evidenciou-se que os extratos brutos (8 mg/kg) mostraram atividade hipoglicêmica, juntamente com uma reduzida excreção urinária de glicose. Em conclusão, os achados relatados neste estudo indicam que *B. candicans* dada a coelhos normais e diabéticos induzidos por aloxano, podem conter novos princípios bioativos com propriedades hipoglicêmicas, em que a partir da análise a fração butanólica (fração III) foi a que apresentou maior atividade. Embora resultados promissores tenham sido obtidos, esforços ainda mais concentrados são necessários, para o isolamento, caracterização e avaliação biológica do (s) princípio (s) ativo (s) do extrato.

QUADRO 3: Síntese dos artigos obtidos e estudados na Revisão Integrativa para *Bauhinia variegata* e *B. holophylla* (2000 a 2021).

| Nº | Título | Autor | Publicação/ Base de Dados | Objetivo | Modelo | Desenho Metodológico |
|----|--|---------------------|--|--|--------|--|
| 12 | <i>Bauhinia variegata</i> (Caesalpiniaceae) leaf extract: An effective treatment option in type I and type II diabetes | Kulkarni et al.[30] | Biomedicine & Pharmacotherapy, India. 2016; 83 PubMed/ MEDLINE | Avaliar a eficácia do extrato aquoso de folhas de <i>B. variegata</i> em modelos animais de diabetes tipo I e tipo II | Rato | Nesse estudo foram utilizados ratos Sprague Dawley machos. O DM1 foi induzido por STZ (55 mg/kg) e o DM2 foi induzido por dieta rica em gordura e STZ (35 mg/kg). Os animais utilizados foram divididos pelo tipo de DM, mas ambos foram distribuídos e tratados da seguinte forma: grupo I ratos saudáveis (veículo); grupo II ratos de controle diabéticos (veículo); grupo III, IV e V eram ratos diabéticos tratados com EA na dose de 250, 500 e 1000 mg/Kg, respectivamente; grupo VI recebeu medicamento padrão glipizida (5 mg/Kg). O tratamento foi administrado por 28 dias e amostras de sangue foram coletadas em 0, 7, 14, 21 e 28 dias. No último dia o TTOG foi realizado 60 minutos depois do respectivo tratamento, todos os animais foram administrados por via oral com solução de glicose a 20% (2 g/kg). A glicose plasmática foi estimada às 0, 30, 60, 90 e 120 min após a administração de glicose. |
| 13 | Pharmacopuncture of <i>Bauhinia variegata</i> Nanoemulsion Formulation against Diabetic Peripheral Neuropathic Pain | Gupta et al. [31] | Journal of Pharmacopuncture, Coreia. 2020; 23 PubMed /MEDLINE | Preparar nanoemulsão carregada/formulação de <i>Bauhinia variegata</i> e determinar a eficácia da formulação de medicamentos fitoterápicos contra a dor neuropática periférica do diabético por meio de técnica de acupuntura. | Rato | Nove pontos diferentes de nanoemulsão (NE1-NE9) de BVN foram preparados variando a proporção Smix e a concentração de óleo. BVN foi caracterizado como determinar o tamanho da partícula, forma, potencial zeta, índice de polidispersidade, transmitância óptica, perfil de liberação de droga e estabilidade de armazenamento. A formulação otimizada foi submetida a plantar teste, testes comportamentais de dor neuropática e Von Frey teste de estimulação do filamento. O diabetes foi induzido por injeção intraperitoneal de solução recém-preparada de Estreptozotocina (60 mg/kg) aos ratos experimentais. Os animais foram tornados diabéticos divididos em quatro grupos, Grupo I foi o grupo controle normal não tratado, Grupo II foi o grupo de controle diabético, o Grupo III foi o extrato de <i>Bauhinia variegata</i> (grupo tratado (100 mg / kg / dia, p.o) e o Grupo IV foi os grupos tratados com BVN (100 mg/kg/dia, p.o) aguda e crônica. |

| | | | | | | |
|----|---|-------------------------------|---|--|------|--|
| 14 | Hypoglycaemic activity of <i>Bauhinia holophylla</i> through GSK3- β inhibition and glycogenesis activation | Camaforte <i>et al</i> . [32] | Pharmaceutical Biology, USA. 2019; 57 PubMed /MEDLINE | Avaliar os efeitos hipoglicêmico e hipolipidêmico, mecanismo de ação molecular e propriedades fitoquímicas de um extrato autêntico de folhas de <i>B. holophylla</i> . | Rato | Um estudo fitoquímico de um extrato de EtOH a 70% foi realizado usando FIA-ESI-ITMS / MSn e HPLC-PAD-ESI-IT-MS. O extrato (200 ou 400 mg/kg de peso corporal) foi administrado por 14 dias para Camundongos suíços diabéticos induzidos por estreptozotocina. Tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, parâmetros sanguíneos, expressão de genes e proteínas, e a inibição <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de glicosidases intestinais foram avaliadas. |
|----|---|-------------------------------|---|--|------|--|

Legenda: O **QUADRO 3** apresenta diferentes desfechos relativos a utilização da *Bauhinia variegata* e *B. holophylla* sob o *Diabetes mellitus* foram observados nestes estudos, no estudo 12 observou-se os níveis de glicose plasmática diminuíram significativamente em ambos os tipos de diabetes após o tratamento com EA por 28 dias e os resultados do TOTG sustentam esse achado. Em contrapartida, não foram encontradas alterações significativas do nível de insulina no plasma. A utilização do EA na dose de 1000 mg/kg mostrou melhora máxima na tolerância à glicose quando em comparação com animais diabéticos e seu efeito foi tão bom como o de glipizida. O presente estudo mostra que o extrato aquoso de folhas da *Bauhinia variegata* possui atividade antidiabética e é efetivo no tratamento tanto no DM1 como no DM2. No estudo 13 constatou-se que a glicose e o peso corporal dos animais estavam normalizando após quatro semanas de tratamento que foram significativas com BVN em comparação com o grupo controle diabético. A administração crônica de BVN diminuiu significativamente ($P < 0,001$) latência de retirada da pata traseira e alodinia mecânica atenuada em comparação com ratos diabéticos. No estudo 14 observou-se o tratamento com o extrato de *B. holophylla*, ratos não diabéticos e diabéticos não apresentaram alterações glicêmicas. Por outro lado, o tratamento com plantas diminuiu o peso corporal e aumentou as atividades de ALT e AST. Em conclusão, o tratamento com extrato aquoso não apresentou efeito hipoglicemiante em animais não diabéticos e nenhum efeito antidiabético em animais diabéticos com as doses estudadas. Além disso, os animais diabéticos tratados com o extrato de *B. holophylla* mostraram efeitos inconvenientes e seu consumo indiscriminado requer um cuidado especial. No estudo 15 evidenciou-se que a análise de HPLC-PAD-ESI-IT-MS identificou derivados de flavonóides de quercetina, miricetina, luteolina e Kaempferol. O tratamento com 400 mg/kg do extrato reduziu a glicose no sangue ($269,0 \pm 32,4$ mg / dL vs. $468,0 \pm 32,2$ mg / dL para animais diabéticos), melhorou a tolerância à glicose, diminuiu os níveis de colesterol e triglicerídeos e aumentou a expressão de mRNA de proteínas envolvidas na glicogênese no fígado e músculo, como PI3-K / Akt, GS, GSK3-b (ser-9), AMPK e Glut4. A atividade da maltase intestinal foi inibida *in vitro* (IC50: 43,0 mg/mL para o extrato em comparação com 516,4 mg/mL para acarbose) e *in vivo*.

QUADRO 4: Síntese dos artigos obtidos e estudados na Revisão Integrativa para diferentes espécies de *Bauhinia* (2000 a 2021).

| Nº | Título | Autor | Publicação/ Base de Dados | Objetivo | Modelo | Desenho Metodológico |
|----|--|--------------------------------|--|--|--------|---|
| 16 | <i>Glucose lowering effect of aqueous extract of Bauhinia tomentosa L. on alloxan induced type 2 Diabetes mellitus in Wistar albino rats</i> | Devaki et al. ^[33] | Journal of Basic and Clinical Pharmacy, India. 2011; 2 PubMed/MEDLINE | Avaliar o efeito antidiabético do extrato aquoso da folha de <i>B. Tomentosa L.</i> ratos albinos <i>Wistar</i> diabéticos induzidos por aloxano. | Rato | O diabetes foi induzido com ALX (150 mg/kg) em ratos de ambos os sexos albinos. O Extrato aquoso de <i>B. tomentosa</i> foi administrado na dose de 300 mg/kg por via oral uma vez ao dia durante 30 dias nos animais diabéticos. Um total de 25 ratos (15 ratos diabéticos sobreviventes, 10 ratos normais) foi utilizado. Os ratos foram divididos em cinco grupos contendo cinco animais em cada grupo. Grupo I serviu como controle não tratado. O grupo II foi controle diabético. Grupo III e IV foram ratos diabéticos que receberam a administração oral de droga padrão glibenclamida (5 mg/kg) e extrato aquoso de folhas de <i>B. tomentosa</i> (300 mg/kg), respectivamente. O grupo V foram ratos normais tratados apenas com <i>B. tomentosa</i> (300 mg/kg). |
| 17 | <i>Extract of Bauhinia vahlii Shows Antihyperglycemic Activity, Reverses Oxidative Stress, and Protects against Liver Damage in Streptozotocin- induced Diabetic Rats.</i> | Elbanna et al. ^[34] | Pharmacognosy magazine, Egito. 2017; 13 PubMed/MEDLINE | Investigar o possível efeito do extrato de folhas de <i>B. vahlii</i> na redução da hiperglicemia e na reversão de sinais de dano a órgãos associados ao diabetes induzido por STZ no modelo de ratos. | Rato | Tanto a fração polar das folhas de <i>B. vahlii</i> (DEE) como a fração não polar (extrato de n- hexano) foi avaliada <i>in vitro</i> para a inibição da α -glucosidase e potencial de eliminação de radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazílicos. 50 ratos <i>Wistar</i> machos foram utilizados neste estudo, e o diabetes foi induzido por STZ (50 mg/kg). Os animais foram divididos e tratados em 5 grupos (de 10 ratos) da seguinte forma: grupo 1 – animais saudáveis; grupo 2, 3, 4 e 5 – animais diabéticos (permaneceu sem tratamento durante todo o período do estudo, 150 mg/kg de suspensão de DEE em água destilada, 300 mg/kg de suspensão de DEE e 300 mg/kg metformina dissolvido em água destilada, respectivamente). O tratamento foi realizado durante 4 semanas. |

| | | | | | | |
|----|--|--------------------------------|--|--|------|--|
| 18 | <i>Hypoglycemic effect of Bauhinia cheilandra in rats</i> | Almeida et al. ^[35] | Fitoterapia, Brasil. 2006; 77 PubMed /MEDLINE | Avaliar o efeito hipoglicêmico do extrato metanólico de folhas <i>Bauhinia cheilandra</i> em ratos diabéticos induzidos por aloxano e por glicose. | Rato | <p>Foram utilizados ratos <i>Wistar</i>, de ambos os sexos, analisados em grupos com 8 animais em cada. Foi analisada a tolerância à glicose dos ratos, que em jejum foram divididos em quatro grupos: Grupo I serviu como controle e recebeu destilado de água. Os grupos II a IV receberam o extrato de <i>B. cheilandra</i> (300, 600 e 900 mg/kg, respectivamente). Após 1 h de administração do extrato, os ratos de todos os grupos foram tratados oralmente com 1,5 g/kg de glicose. Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes da administração de glicose e 30 e 90 min após. O diabetes foi induzido por ALX (150 mg/kg) e dois tratamentos foram desenvolvidos (agudo e subagudo). No agudo os ratos diabéticos foram separados e divididos em quatro grupos: Grupo I serviu como controle diabético e recebeu água destilada. Os grupos II a IV foram tratados por via oral com o extrato testado (300, 600 e 900 mg/kg, respectivamente). Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes e 1 e 4 h após a administração do extrato. Já no tratamento subagudo a mesma metodologia foi utilizada, porém foi realizada de forma continuada por 10 dias, uma vez diariamente e coletaram o sangue imediatamente antes e nos dias 1, 3, 7 e 10 da administração do extrato.</p> |
| 19 | <i>Hypoglycaemic and coronary risk index lowering effects of Bauhinia thonngii in alloxan induced diabetic rats.</i> | Ojezele et al. ^[36] | African Health Sciences, Nigéria. 2011; 11(1) PubMed/MEDLINE | Rastrear efeito hipoglicemiante de <i>B. thonngii</i> (folhas). Avaliar o efeito do extrato no perfil lipídico como Índice de Risco Coronário. | Rato | <p>Foram utilizados ratos albinos da linhagem <i>Wistar</i> de ambos os sexos. Os animais diabéticos induzidos por aloxano (120 mg/Kg) foram divididos em três grupos de 5 animais cada. No grupo 1 ofertou-se água destilada, grupo 2 500 mg /kg do extrato da planta e grupo 3 10 mg/kg de glibenclamida, como medicamento de referência. Além desses, ainda formou-se um quarto grupo composto por 5 ratos não diabéticos, que foram utilizados para comparação de parâmetros e receberam água destilada. Todos os grupos foram tratados por um período de 7 dias, em que o extrato aquoso bruto da planta foi administrado por via oral aos ratos. O sangue foi coletado em jejum no primeiro dia e ao final do tratamento.</p> |

| | | | | | | |
|----|---|--------------------------------------|---|--|-------------|---|
| 20 | <p><i>Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante in vitro de Extractos de Bauhinia kalbreyeri Harms</i></p> | <p>Murilo et al. ^[37]</p> | <p>Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacêutica, Colômbia. 2006; 35(1). LILACS</p> | <p>Avaliar a possível atividade hipoglicêmica do extrato etanólico das folhas de <i>B. kalbreyeri</i>.</p> | <p>Rato</p> | <p>Realizaram-se 2 bioensaios com o extrato etanólico da <i>B. kalbreyeri</i> para determinar a sua atividade hipoglicêmica. O DM1 foi induzido em camundongos machos, pela administração de ALX. Esses foram distribuídos em diferentes grupos a serem submetidos ao tratamento com o extrato, com o solvente de tratamento (controle), tolbutamida (oral) e insulina (subcutaneamente). Estabeleceu-se o comportamento estado fisiológico através do teste de Irwin com 10 animais, feito isso diferentes doses do extrato foram administradas da seguinte forma: grupo I, II, III e IV (1000, 500, 250 e 125 mg/Kg, respectivamente); grupo V (controle). A glicemia foi avaliada antes da administração e com uma hora, posteriormente realizou-se a sobrecarga oral de glicose (2.000 mg/kg) e novamente aferido o nível de glicemia em 1, 2 e 4 horas. A seguir, os diferentes tratamentos levaram em conta a dose de 1.000 mg/Kg do extrato, por ter apresentado melhor resposta hipoglicêmica no estudo anterior. No segundo bioensaio, 40 camundongos diabéticos foram distribuídos em quatro grupos randomizados de 10 indivíduos cada e os diferentes tratamentos foram administrados: Grupo I (tolbutamida 100 mg/Kg), grupo II (insulina 22 x 103 UI/kg), grupo III (extrato 1.000 mg/kg), grupo IV controle (propilenoglicol, glicerina e soro fisiológico: 10 mL/kg). A aferição da glicose seguiu 1,2 e 4 após administração do tratamento.</p> |
|----|---|--------------------------------------|---|--|-------------|---|

Legenda: O **QUADRO 4** apresenta diferentes desfechos relativos a utilização de diferentes espécies de *Bauhinia* sob o *Diabetes mellitus* foram observados nestes estudos, no estudo 16 observou-se o fármaco antidiabético padrão glibenclamida e extrato aquoso (300mg/kg) reduziram significativamente o nível de glicose no sangue em ratos diabéticos, mas não ao nível de ratos do controle. Tratamento de ratos diabéticos com *B. tomentosa* reduziu significativamente os parâmetros de glicose, insulina e HbA1c, e isso se deve à melhoria do controle glicêmico. Porém, o extrato da *B. tomentosa* sozinho em ratos não apresentou diferença significativa com ratos controle. O extrato aumentou significativamente o nível total de proteínas e glicogênio no fígado de ratos diabéticos. Os resultados acima indicaram a eficácia antidiabética do extrato da folha de *B. tomentosa*. No estudo 17 identificou-se que apenas o DEE exibiu atividades antioxidantes e anti-hiperglicêmicas *in vitro* e sua administração oral em ambas as doses resultou em redução significativa na glicemia de jejum e HbA1c. Além disso, o exame histopatológico e a dosagem de transaminase sérica de aspartato e alanina transaminase mostraram que o DEE protegeu o fígado de sinais de patogênese quando comparado aos animais diabéticos não tratados e àqueles tratados com metformina. Este estudo destaca fortemente o possível efeito benéfico do extrato de folhas de *B. vahlii* no alívio de hiperglicemia e dano hepático em ratos diabéticos com STZ e recomenda uma investigação adicional do valor dos derivados da quercetina no controle do diabetes e na melhora dos danos hepáticos associados a ele. Nesse sentido, no estudo 18 encontraram a ação referente ao extrato inibir o aumento nos níveis de glicose no sangue significativamente após administração de glicose. Além disso, em ratos diabéticos induzidos por aloxano, o extrato mostrou uma queda significativa e considerável no nível de glicose no sangue. O tratamento subagudo com o extrato nos ratos diabéticos induzidos por aloxano produziu uma redução consistente na glicose do sangue. Juntos, esses resultados preliminares indicaram que o extrato metanólico das folhas de *B. cheilandra* possui atividade hipoglicêmica significativa. Dentre ambos os testes, o extrato metanólico nas doses de 300, 600 e 900 mg/kg, mostrou uma significância estatística e considerável atividade hipoglicemiante. Os resultados do estudo 19 confirmaram a eficácia hipoglicêmica do extrato e a capacidade de melhorar complicações diabéticas. Mais estudos são necessários para purificar o extrato da planta e para identificar a(s) fração(s) responsável(is) pelos efeitos hipoglicêmicos observados. Isso também ajudará a isolar os componentes ativos e elucidar o provável mecanismo de ação do extrato vegetal. No estudo 20, observaram-se diferenças significativas após 1 e 2 horas da administração do tratamento. Os efeitos experimentais através da ANOVA e do teste de LSD, identificou a insulina como o único método que diminuiu os níveis de glicose, diferindo de todos os outros tratamentos. A dose de 1.000 mg/kg do extrato reduziu significativamente os níveis de glicose no sangue, porém não conseguiu manter seus níveis baixos no decorrer do tempo, sugerindo que o extrato da planta não atua no DM1, mas que metabólitos secundários da planta funcionariam melhor no DM2.

Conclusão

Evidenciou-se, através dos artigos analisados, que o gênero *Bauhinia* apresentou propriedades antidiabéticas e que sua utilização auxiliou no controle da patologia e prevenção de danos, podendo ser coadjuvante à terapêutica do DM. Contudo, existe ainda uma lacuna quanto a resultados em humanos, visto que a maioria dos estudos é desenvolvida *in vitro*. Dessa forma, estudos que comprovem a sua segurança e eficácia são necessários.

Fontes de Financiamento

Financiamento próprio dos autores.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

CAPES.

Colaboradores

Concepção do estudo: RFC

Curadoria dos dados: ACFQ; JFF

Coleta de dados: RFC; ACFQ

Análise dos dados: RFC; ACFQ; JFF

Redação do manuscrito original: RFC; ACFQ; JFF; LQBX

Redação da revisão e edição: JFA; MSMR; YSO.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: SBD; 2018. [<https://diabetes.org.br/e-book/diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes-2017-2018/>].
2. Megraj KVK, Raju K, Balaraman R, Meenakshisundaram K. Biological activities of some Indian medicinal plants. **J Adv Pharm Educ**. 2011; 1: 12-44. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<https://japer.in/article/biological-activities-of-some-indian-medicinal-plants>].
3. Chang CLT, Lin Y, Bartolome AP, Chen Y, Chiu S, Yang W. Herbal therapies for type 2 *Diabetes mellitus*: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. **Evid Based Complement Alternat Med**. 2013; 2013: 378657. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/378657/>].
4. Marmitt DJ, Rempel C, Goettert MI, Silva AC. Revisão sistemática sobre a produção científica de plantas medicinais da RENISUS voltadas ao *Diabetes mellitus*. **Cad Pedagóg**. 2015; 12(1): 87-99. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<http://www.univates.br/revistas/index.php/cadped/article/view/935>].

5. Bevilacqua HECR. Histórico das plantas medicinais. In: Haraguchi LMM, Carvalho OB, editores. **Plantas medicinais: do curso de plantas medicinais**. São Paulo: Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente; 2010.
6. Ozório TB. **Plantas medicinais utilizadas como hipoglicemiantes: uma revisão**. 2016. 24f. Campina Grande; 2016. Monografia de Graduação em Farmácia [Centro de Ciências Biológicas e da Saúde] - Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Campina Grande, 2016. [<https://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/10047>].
7. Domingos AH, Capellari Júnior L. **Plantas medicinais: patas-de-vaca**. Série Produtor Rural. 2016; 60. ISSN 1414-4530. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<https://www.esalq.usp.br/biblioteca/file/2562/download?token=7Ow5LCxL>].
8. Maffioletti NS, Rossato AE, Dal-Bó S, Amaral PA, Zanette VC. *Bauhinia forficata* link (Fabaceae) no combate ao *Diabetes mellitus*: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos. **Tecnol Amb**. 2012 [acesso em 02 jan 2022];18. Disponível em: [<http://periodicos.unesc.net/tecnoambiente/article/view/1233>].
9. Instituto Brasileiro de Florestas (IBF). **Pata de vaca** [online]. Disponível em: [<https://www.ibflorestas.org.br/blog/tag/pata-de-vaca/>]. [Acesso em: 18 mar. 2018].
10. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 10**, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 9 mar. 2010; p. 52-59. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html].
11. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - **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 República Federativa do Brasil]. Brasília, 13 maio 2014. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf].
12. Torres HC, Amaral MA, Amorim MM, Cyrino AP, Bodstein R. Capacitação de profissionais da atenção primária à saúde para educação em *Diabetes mellitus*. **Acta Paul Enferm**. 2010; 23(6): 751-6. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S0103-21002010000600006>].
13. Grillo MFF, Neumann CR, Scain SF, Rozeno RF, Gross JL, Leitão CB. Efeito de diferentes modalidades de educação para o autocuidado a pacientes com diabetes. **Rev Assoc Med Bras**. 2013; 59(4): 400-5. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.02.006>].
14. Marques MB, Silva MJ, Coutinho JFV, Lopes MVO. Avaliação da competência de idosos diabéticos para o autocuidado. **Rev Esc Enferm USP**. 2013; 47(2): 415-20. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S0080-62342013000200020>].
15. Silveira Z. Competição de cultivares de brócolos tipo cabeça única em Campo Grande. **Horticult Bras**. 2006; 28(3): 360-363. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S0102-05362010000300020>].
16. Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E. Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. **Complement Ther Med**. 2012; 20(1-2): 100-6. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.09.004>].
17. Patel DK, Kumar R, Laloo D, Hemalatha S. Natural medicines from plant source used for therapy of *Diabetes mellitus*: An overview of its pharmacological aspects. **Asian Pac J Trop Dis**. 2012; 2(3): 239-50. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível: [[https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60054-1](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60054-1)].
18. Stasi LCD. Plantas medicinais e conceitos relacionados. In: Haraguchi LMM, Carvalho OB, editores. **PI Med**. São Paulo: Divisão Técnica Escola Municipal de Jardinagem; 2010.

19. Toloza-Zambrano P, Avello M, Fernández P. Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de *Bauhinia forficata* subsp. pruinosa y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos. **Bol Latinoam Caribe PI Med Aromát.** 2015; 14(1):. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[http://www.blacpma.usach.cl/sites/blacpma/files/articulo_3_-_852_-_21_-_32.pdf\]](http://www.blacpma.usach.cl/sites/blacpma/files/articulo_3_-_852_-_21_-_32.pdf).
20. Cunha AM, Menon S, Menon R, Couto AG, Bürger C, Biavatti MW. Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. **Phytomedicine.** 2010; 17(1): 37-41. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.007\]](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.007).
21. Silva FRMB, Szpoganicz B, Pizzolatti MG, Willrich MAV, Sousa E. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. **J Ethnopharmacol.** 2002; 83(1-2): 33-7. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00193-9\]](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00193-9).
22. Lino CS, Diógenes JPL, Pereira BA, Faria RAPG, Andrade Neto M, Alves RS et al. Antidiabetic Activity of *Bauhinia forficata* Extracts in Alloxan-Diabetic Rats. **Biol Pharm Bull.** 2004; 27(1): 125-7. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1248/bpb.27.125\]](https://doi.org/10.1248/bpb.27.125).
23. Pepato MT, Keller EH, Baviera AM, Kettelhut IC, Vendramini RC, Brunetti IL. Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin- diabetic rats. **J Ethnopharmacol.** 2002; 81(2): 191-7. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00075-2\]](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00075-2).
24. Sousa E, Zanatta L, Seifriz I, Creczynski-Pasa TB, Pizzolatti MG, Szpoganicz B. Hypoglycemic effect and antioxidant potential of Kaempferol-3,7-O-(r)- dirhamnoside from *Bauhinia forficata* Leaves. **J Nat Prod.** 2004 May; 67(5): 829-32. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np030513u\]](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np030513u).
25. Franco RR, Alves VHM, Zabisky LFR, Justino AB, Martins MM, Saraiva AL et al. Antidiabetic potential of *Bauhinia forficata* Link leaves: a non-cytotoxic source of lipase and glycoside hydrolases inhibitors and molecules with antioxidant and antiglycation properties. **Biomed Pharmacother.** 2020; 123: 109798. [acesso em: 04 out. 2022]. Disponível em: [\[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219354204\]](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219354204).
[\[https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109798\]](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109798)[\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877553/\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877553/)
26. Jorge AP, Horst H, Sousa E, Pizzolatti MG, Silva FRMB. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14C-glucose uptake in rat soleus muscle. **Chem Biol Interact.** 2004; 149(2-3): 89-96. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.cbi.2004.07.001\]](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2004.07.001).
27. Soares MJC, Costa ST, Cecim M. Níveis glicêmicos e de colesterol em ratos com *Diabetes mellitus* aloxano induzido, tratados com infusão de *Bauhinia candicans* ou *Syzygium jambolanum*. **Ciênc Rural.** 2000; 30(1):. [acesso em: 02 jan. 2022] Disponível em: [\[https://doi.org/10.1590/S0103-84782000000100018\]](https://doi.org/10.1590/S0103-84782000000100018).
28. Fuentes O, Alarcón J. *Bauhinia candicans* stimulation of glucose uptake in isolated gastric glands of normal and diabetic rabbits. **Fitoterapia.** 2006; 77(4): 271-5. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.03.006\]](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.03.006).
29. Fuentes O, Arancibia-Avila P, Alarcón J. Hypoglycemic activity of *Bauhinia candicans* in diabetic induced rabbits. **Fitoterapia.** 2004; 75(6): 527-32. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.03.013\]](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.03.013).
30. Kulkarni YA, Garud MS. *Bauhinia variegata* (Caesalpiniaceae) leaf extract: an effective treatment option in type I and type II diabetes. **Biomed Pharmacother.** 2016; 83: 122-9. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.025\]](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.025).
31. Gupta PS, Singh SK, Tripathi AK. . Pharmacopuncture of *Bauhinia variegata* nanoemulsion formulation against diabetic peripheral neuropathic pain. **J Pharmacop.** 2020; 23(1): 30. [acessado em: 04 out. 2022]. Disponível em: [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163386/\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163386/)

32. Camaforte NADP, Saldanha LL, Vareda PMP, Rezende-Neto JM, Senger MR, Delgado AQ *et al*. Hypoglycaemic activity of *Bauhinia holophylla* through GSK3- β inhibition and glycogenesis activation. **Pharmac Biol.** 2019; 57(1): 269-279 [acesso em: 04 out. 2022]. Disponível em: [\[https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2019.1599962\]](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2019.1599962).
33. Devaki K, Beulah U, Akila G, Narmadha R, Gopalakrishnan VK. Glucose lowering effect of aqueous extract of *Bauhinia tomentosa* L. on alloxan induced type 2 *Diabetes mellitus* in wistar albino rats. **J Basic Clin Pharm.** 2011 Sep; 2(4): 167-74. [acesso em: 02 jan. 2022] Disponível em: [\[https://www.jbclinpharm.org/articles/glucose-lowering-effect-of-aqueous-extract-of-Bauhinia-tomentosa-l-on-alloxan-induced-type-2-diabetes-mellitus-in-wistar-albino-ra.html\]](https://www.jbclinpharm.org/articles/glucose-lowering-effect-of-aqueous-extract-of-Bauhinia-tomentosa-l-on-alloxan-induced-type-2-diabetes-mellitus-in-wistar-albino-ra.html).
34. Elbanna AH, Nooh MM, Mahrous EA, Khaleel AE, Elalfy TS. Extract of *Bauhinia vahlii* shows antihyperglycemic activity, reverses oxidative stress, and protects against liver damage in streptozotocin-induced diabetic rats. **Pharmacogn Mag.** 2017; 13(Suppl. 3): S607-S612. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[http://www.phcog.com/text.asp?2017/13/51/607/216357\]](http://www.phcog.com/text.asp?2017/13/51/607/216357).
35. Almeida ER, Guedes MC, Albuquerque JFC, Xavier H. Hypoglycemic effect of *Bauhinia cheilandra* in rats. **Fitoterapia.** 2006; 77:.. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.03.001\]](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.03.001).
36. Ojezele MO, Abatan OM. Hypoglycaemic and coronary risk index lowering effects of *Bauhinia thonningii* in alloxan induced diabetic rats. **Afr Health Sci.** 2011; 11(1): 85-9. [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível: [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092328/\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092328/).
37. Murillo E, Tique MM, Ospina LF, Lombo O. Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante *in vitro* de extractos de *Bauhinia kalbreyeri* Harms. **Rev Colomb Cienc Quim Farm.** 2006; 35(1). [acesso em: 02 jan. 2022]. Disponível em: [\[http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v35n1/v35n1a04.pdf\]](http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v35n1/v35n1a04.pdf).

Histórico do artigo | Submissão: 27/12/2021 | Aceite: 11/08/2022 | Publicação: 30/06/2023

Como citar este artigo: Caledônio RF, Queiroga ACF, Caledônio WF, Felício JF *et al*. Propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *Bauhinia*: revisão integrativa. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 274-294. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1399>>. 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.





Structure-activity relationship of triterpenoid saponins: Biological properties and commercial applicabilities

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1351>

Cruz, Maria de Fátima Simão Jucá^{1*};

 <https://orcid.org/0000-0002-6611-3388>

Pereira, Gabriela Moysés¹.

 <https://orcid.org/0000-0002-0307-1547>

¹Federal University of Rio de Janeiro, Health Sciences Center/CCS - Block H. Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Cidade Universitária, Galeão, CEP 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

*Correspondência: fatimajucaipn@gmail.com.

Abstract

Saponins are plant-derived non-ionic surfactants and widely applied in many products, such as cosmetics, cleansers, medicines, vaccine, as additives by therapeutic properties and chemical characteristics theirs. These substances are of growing interest for drug research as they're active constituents of several folk medicines, in addition to comprising an important class of medicinal chemistry. Triterpenoid saponins are secondary metabolites, these're largely distributed in plant species and they're characterized as one of the active principles of these. These saponins have potent anti-viral, adjuvant, hemolytic, cytotoxic and anti-angiogenic activities that are relationship with the presence of characteristics chemical moiety. In this work was summarized the studies found in the scientific literature on the therapeutic properties of triterpenoid saponins, as well as commercial applicability theirs. Recent works have suggested some triterpenoid saponins like candidates for treatment of patients with COVID-19.

Keywords: Triterpenoid saponins. Medicinal chemistry. Therapeutics properties. Vaccine. COVID-19.

Introduction

Saponins are secondary metabolites derived from many edible and inedible parts of plants, such as roots, bark, stems, leaves, fruits and seeds. They're natural non-ionic surfactants formed by at least one polar and nonpolar chemical moiety^[1-3]. Beyond that, they could form stable foam like soap in aqueous solutions^[4]. A preliminary test usually used to detect the presence of saponins in natural products, is the addition of water on the plant material in the proportion of 5:1, followed by constant agitation for one minute. The **FIGURE 1** shows a saponin detection test using the barks of the species *Ziziphus joazeiro* Mart. commonly used as a natural surfactant in products for cosmetic and cleaner use due to the presence of hydrophilic and hydrophobic portions characteristic of triterpenic saponins^[5].

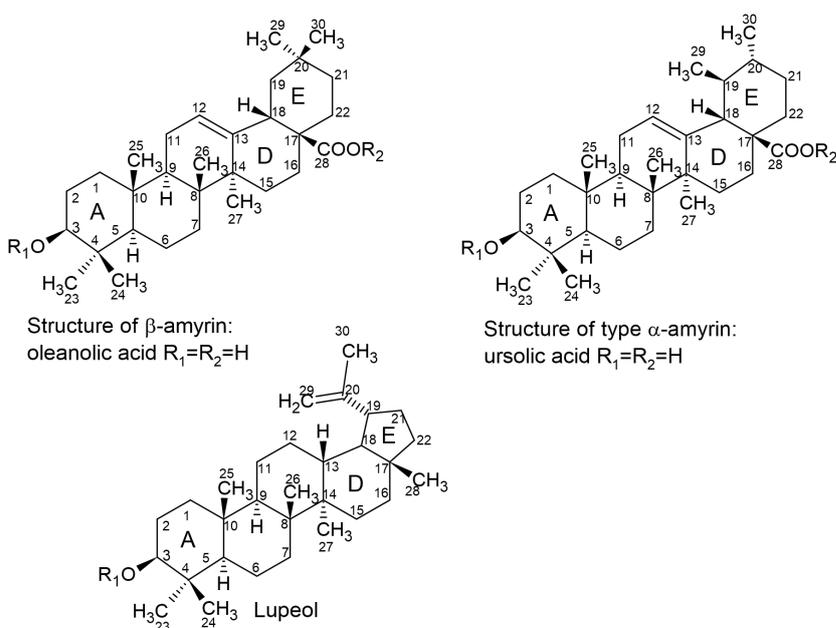
FIGURE 1: Foam test of sprayed barks of *Z. joazeiro* Mart. carried out by the authors.



The pure saponins are white, non-volatile, and highly hygroscopic columnar crystal. It's soluble in alkaline aqueous solution, hot glacial acetic acid, methanol, ethanol, petroleum ether and other solvents. Triterpenoid saponins are most common than steroidal saponins and occur mainly in the dicotyledonous angiosperms. Triterpenoid saponins consist of a triterpenoid aglycone, which consists of a C30 skeleton, comprising a tetracyclic or pentacyclic sapogenin.

The pentacyclic triterpenes can be divided into three main groups, according to their skeleton: β -amirina or oleananos which presents two methyl groups in C-20. Those of the type α -amirina or bears that present a methyl group in C-20 and another one in C-19. The stereochemistry in this saponins between rings A/B, B/C and C/D are cis. The lupeol-type saponins differ from those previously mentioned in the stereochemistry between D/E rings, which is trans. In addition, the fifth ring (E) has 5 carbons, not being hexagonal as in other triterpene saponins (**FIGURE 2**).

FIGURE 2: Most common nuclei of triterpene saponins.



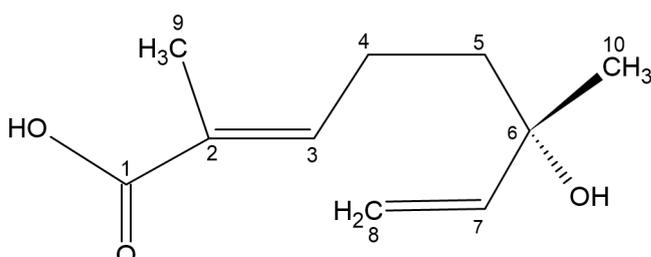
Source: Image adapted from^[5].

Substituents in the basic nucleus, such as hydroxyls, carboxyls and methoxyls, differentiate the compounds identified in this group. Carbohydrates are generally linked as an ether bond at C-3 or at the carboxyl at C-

28 as an ester bond. When double bond occurs, it is present between C-12 and C-13 in oleanans, ursans and lupeol groups. Other types of nucleus more rarely found are friedelano, taraxastano and hopano^[5].

Triterpenoid saponins may also have monoterpenes (C10) attached to their structure. These monoterpene portions are responsible for the designation of complex saponins. Both triterpenoid and complex triterpenoid saponins stand out for being bioactive and continue as a source of research for obtaining drugs (**FIGURE 3**)^[6].

FIGURE 3: Example of a monoterpene portion present in triterpenoid saponins^[6].



There are many commercial applications for triterpenoid saponins. These substances have been used such as cosmetics, cleansers, vaccines and medicines as additives by therapeutic properties and detergent action theirs. Triterpenoid saponins have been shown to be promising in the treatment of several pathologies and the applicability of these secondary metabolites is directly related to its chemical structure that gives the characteristic of surfactants. Surfactants are typically organic compounds containing hydrophobic and hydrophilic groups bearing polar and non-polar classes. Thus, saponins stand out not only for their cleaning power, but also for promoting health benefits for animals and human beings, whose attributions are directly related to chemical groups of these substances^[7,8].

For a better understanding of this class of substances it is necessary to talk about its biosynthesis, as well as to understand the difference between primary and secondary metabolites.

The plants and microorganisms produce an immeasurable amount of compounds with highly complex chemical structures that don't have well-defined functions for producing organisms, since they don't fulfill a certain role in metabolism, growth and cell division. These low molecular weight metabolites are called special metabolites or secondary metabolites and may have potential therapeutic relevance^[5].

Secondary metabolites can be opposed to products of the basal metabolism, called primary metabolites. As an example of the primary metabolites are amino acids, sugars, nucleotides, vitamins and fatty acids. Thus, basal metabolism includes all compounds and processes that are essential for an individual's growth and development and is characterized by being universally similar^[5].

All special metabolites are derived from components of basal metabolism. Thus, the biosynthesis of several special metabolites can be derived from three basic principles: the rules of isoprene (C-5), acetate and amino acids. There are two possible biosynthetic pathways for the formation of saponins: the mevalonate pathway and the deoxy xylulose phosphate pathway^[9].

Material and Methods

In this review are summarized the studies found in the scientific literature about Structure-activity relationship of triterpenoid saponins, biological properties and commercial applicabilities in the last two decades. The main scientific bases used for the development of this work were Science Direct, Capes periodicals portal and Google academic.

Results and Discussion

The search in Science Direct, Capes periodicals portal and Google academic using the terms “Triterpenoid saponins” resulted in 7,452; 6,945 and 33,600 articles respectively. This large amount of articles show that research on triterpenoid saponins is of great relevance, arousing the interest primarily of researchers in the field of medicinal chemistry and health. The following topics will address the two biosynthetic pathways described in the literature (**FIGURE 4** and **FIGURE 5**), the biological properties and activity-structure relationship. Finally, will be discussed the Commercial applicability of triterpenoidal saponins that was summarized in the **TABLE 3**.

Biosynthesis of triterpenoid saponins

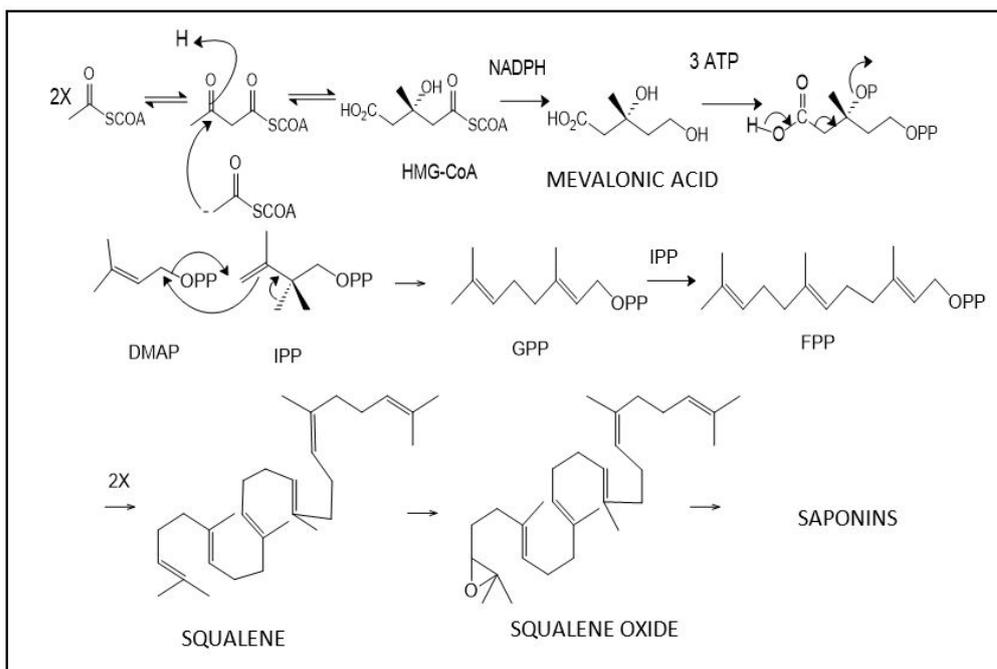
Initially the mevalonate pathway involves 3R-mevalonic acid as intermediate, with the formation of two isoprene units (C5) like the 3,3'-dimethylalyl pyrophosphate (DMAPP) and 3-isopentenyl pyrophosphate (IPP). The head-tail condensation reaction between these two isoprene units (2-methyl-butadiene), catalyzed by the enzyme prenyltransferase, forms the chain of geranyl pyrophosphate (GPP), precursor to monoterpenes (C10) [9]. From the union between isopentenyl pyrophosphate (IPP) and pyrophosphategeranyl (GPP) farnesyl pyrophosphate (FPP) is obtained and the condensation between these two C15 units form chains of 30 carbon atoms, a precursor to triterpenes. The carbonaceous precursor chain of triterpenes is squalene, which is oxidized to squalene oxide, being the common starting point for cyclization reactions in the triterpenoid biosynthesis (**FIGURE 4**) while carbohydrates originate from primary metabolism and are added later to a triterpene nucleus interspersed with monoterpenes for complex triterpenoid saponins[2].

The deoxy xylulose phosphate pathway was discovered more recently and is believed to be more widespread in nature than the mevalonate pathway. The 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate is the chemical intermediate involved in this biosynthetic pathway and is formed from two products of glycolysis, pyruvic acid and D-glyceraldehyde-3P, in a process mediated by the coenzyme thiamine diphosphate (TPP)[5].

Through a pinacol-pinacolone rearrangement and followed by reduction, the deoxy xylulose phosphate is converted to 2-methyl-D-erythritol-4-phosphate, giving rise to the isopentenyl pyrophosphate isoprene unit (IPP) (**FIGURE 5**)[9].

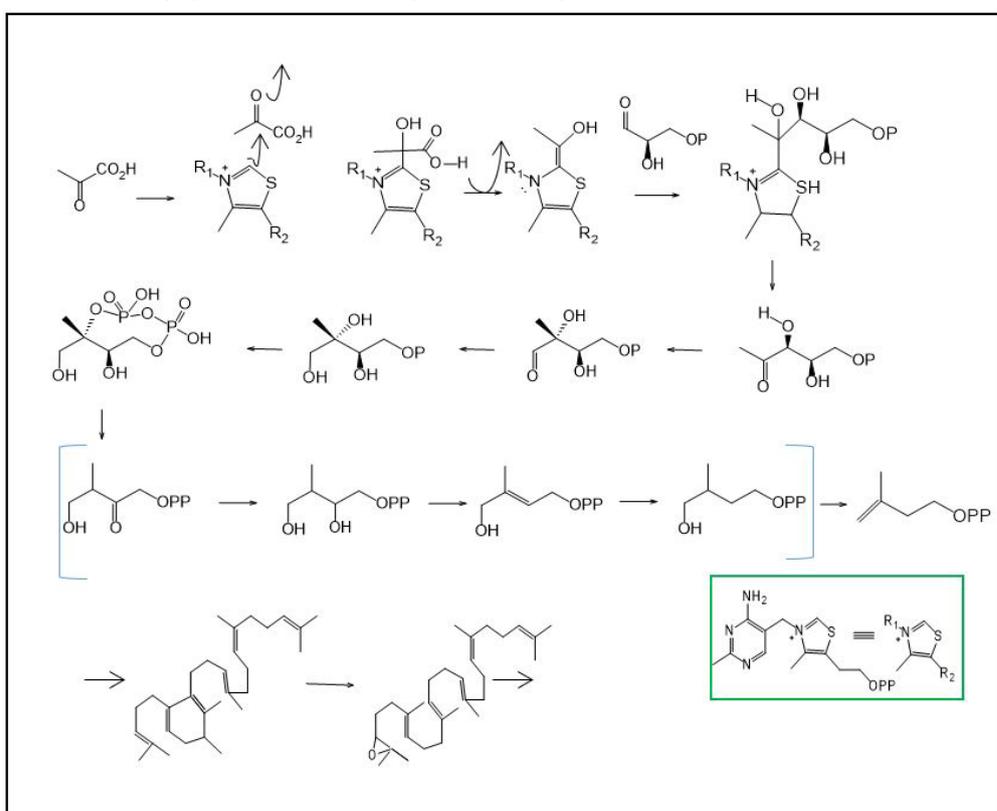
As in the mevalonate pathway, an isomerase removes a proton in the C-2 of the IPP, resulting in dimethylalyl pyrophosphate (DMAPP). Through condensation between these two units, gernanyl pyrophosphate (GPP) is generated. The reaction of this compound with another unit of isopentenyl pyrophosphate (IPP) gives rise to farnesyl pyrophosphate (FPP). The tail-tail condensation of two FPP units gives rise to a hydrocarbon formed by 30 carbon atoms called squalene, a precursor to triterpene compounds[5]. The cyclization of squalene occurs from the intermediate 2,3-squalene epoxide and saponins are formed through successive reactions, hydrides, methyls and carbocations[5].

FIGURE 4: Mevalonate biosynthetic pathway.



Source: Image adapted from [9].

FIGURE 5: Deoxy xylulose phosphate biosynthetic pathway.



Source: Image adapted from [10].

Biological properties and activity-structure relationship

Structure-activity relationships (SAR) explore the relationship between a molecule's biological activity and the three dimensional structure of the molecule. Understanding structure-activity relationships for a given set of molecules it is important because allows one to explore chemical space and develop a chemical series optimizing multiple physicochemical and biological properties simultaneously^[11].

Triterpenoidal saponins are bioactive compounds and over the years has been reported many studies about their biological properties, where is widely described the anti-viral, adjuvant, hemolytic, cytotoxic and anti-angiogenic activities that are relationship with the presence of characteristics chemical moiety. Recent works have suggested some triterpenoid saponins like candidates for treatment of patients with COVID-19. In this review are described the biological properties as well as structure activity relationships (SAR) of the triterpenoidal saponins

Anti-SARS-CoV-2

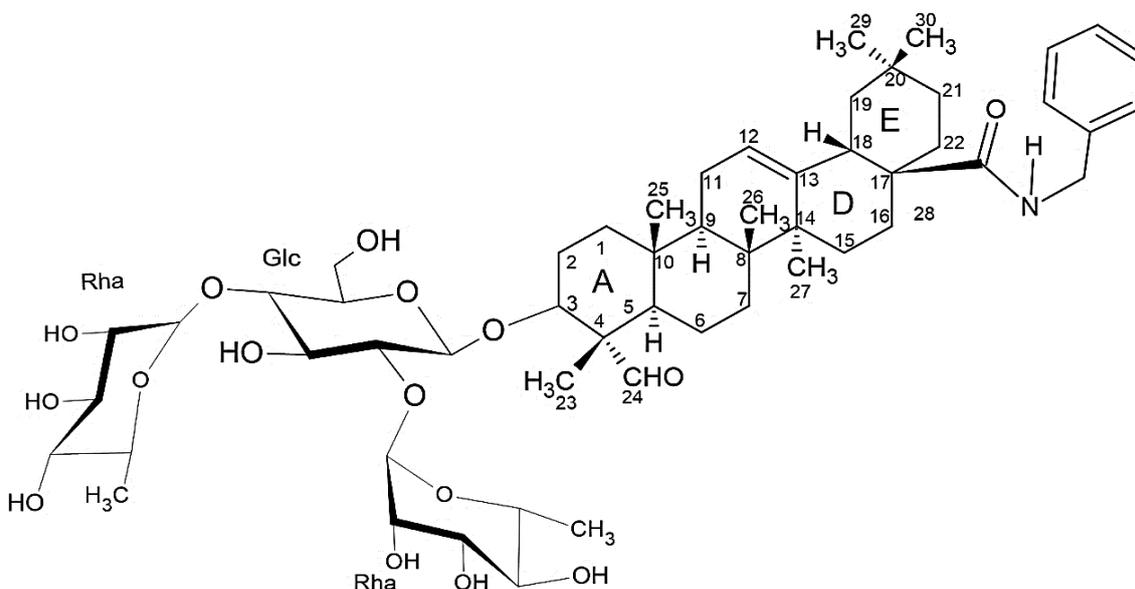
The pandemic of novel Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 virus has resulted in over 114,428,211 million confirmed cases of infections and over 2,543,755 million deaths worldwide^[12], which accentuate the need for drugs discovery and deployment efforts to get available treatments. Several COVID-19 vaccines have now been authorised or approved for human use, with many more in the late stages of clinical development. Yet having licensed vaccines isn't enough to achieve global control of COVID-19: they also need to be produced at scale, priced affordably, allocated globally so that they're available where needed and widely deployed in local communities^[13].

Given the alarming situation in which the world finds itself, substances have been emergencyly researched to end the new coronavirus. In addition to the use of vaccines, there are few compounds such as lopinavir, ritonavir, chloroquine, hydroxychloroquine and remdesivir have advanced to clinical trials, but they exhibited the limited curative effect and toxic side effects for the treatment of COVID-19 patients^[14,15]. Aiming at the discovery of an effective drug against the SARS-CoV-2 virus, as well as a new alternative in the treatment against COVID-19, research is found in the literature with the aimed to develop specific anti-SARS-CoV-2 agents offering efficacy and safety, which can be used alone or in combination with vaccines in future infections^[16].

In literature was reported that a focused screen of oleanolic acid saponins identified 3-O- β -chacotriosyl oleanolic acid benzyl ester (**FIGURE 6**) as a novel small molecule inhibitor of SARS-CoV-2 virus entry, via binding to SARS-CoV-2 glycoprotein (S)^[14].

It is known that the superficial structural spicule glycoprotein (S) of the SARS-CoV-2 virus plays a vital role in mediating the entry of host cell viruses that is the first step in the infection process^[14,15]. Structurally, SARS - CoV-2 S glycoprotein exists as a homotrimer with several glycosylation consists of two subunits, a N-terminal S1 subunit and a C-terminal S2 subunit. Afterwards of the Subunit SARS-CoV-2 S1 recognize the ACE2 cellular catcher through the receiver connection domain (RBD), Subunit S2 will change its conformation to adjust S mediated viral/cellular membrane merger^[14,16,17]. Blocking Glycoprotein S may hinder SARS-CoV-2 entry into cell and downstream replication processes that provides important clues to overcoming SARS-CoV-2. The SARS-CoV-2 S protein is of great interest to antiviral development due to its ability to connect with the human ACE2 receiver, generating membrane fusion events that take it possible the virus to enter host human beings cells.

FIGURE 6: Oleanan type triterpene saponin called 3-O- β -chacotriosyl oleanolic acid benzyl ester, as a potent inhibitor of SARS-CoV-2 entry.



Source: Image adapted from^[14].

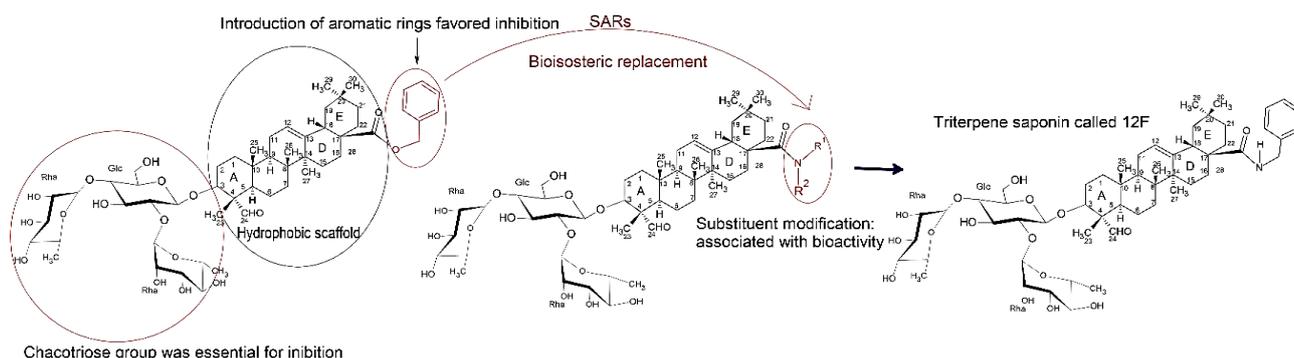
Oleanolic acid saponins were found to show a variety of inhibitory activities against SARS-CoV-2, strongly related to their structures. A preliminary significant structure-activity relationships (SARs) could be drawn from these observations to support further chemical optimization. In this research was analyzed the effect of branched trisaccharide scaffold of oleanane-type triterpenoid saponin on them inhibition. It was found that removal or positional change of its α -L-rhamnosyl residues just like replacement of its α -L-rhamnosyl or β -D-glucopyranosyl residue with other monosaccharides, stemmed in a significantly declined inhibition and even a overall loss of potency. These results hinted that the chacotriosyl moiety was essential for inhibitor efficacy^[14].

Despite the discovery of saponin as a potent inhibitor of SARS-CoV-2 virus, was observed moderate cytotoxicity against 293T-ACE2 cells. To cease toxic side effects, has been incorporated into chemical modifications in the structure triterpenoid saponin. Thus, it was attempted to adopt the amide linker to replace the ester link in a position C-17, to improve the selectivity index.

Concurrently to bioisosteric substitution to retire cytotoxicity, modifications have been made to affinity with SARS-CoV-2-S. Thus, it was designed and synthesized a series of C-28 amide-replaced 3-O-b-chacotriosyl derivatives, anticipating that phenyl and aralkyl groups replaced in twenty-eight a position would have enough length and size, flexibility as well as hydrophobicity to effectively bind to the hydrophobic potential (**FIGURE 7**)^[14].

The 12f saponin (**FIGURE 7**) stood out among all title saponins evaluated, displaying excellent anti-SARS-CoV-2 activity and low cytotoxicity to 293T-ACE2 cells, which could be chosen as the lead compound for SARS-CoV-2 entry inhibitors^[14,15]. This saponin was capable of inhibiting SARS-CoV-2 infection in a dose-dependent manner as do the control group, confirming the effect anti-SARS-CoV-2.

FIGURE 7: The preliminary SARs and design strategy of oleanolic acid saponins derivatives against SARS-CoV-2.



Source: Image adapted from [14].

Collectively, the saponin 12f was an improved lead compound in relation to the hit 2, which was a good candidate as a potential antiviral treatment for SARS-CoV-2 [14]. In summary, the authors related that triterpenoidal saponin 12f had favorable SI values when tested with infectious SARS-CoV-2. Intensive SARs indicated that the chactriosyl moiety was indispensable for efficacy and introduction of a hydrophobic aromatic ring through a flexible amide linker at 28-position of oleanolic acid favored antiviral activity and selectivity rate. Utilizing the Co-IP assay, Surface Plasmon Resonance analysis and cell-cell fusion studies, it was confirmed that the lead 12f was capable of direct binding to SARS-CoV-2 S2 subunit [14].

Some hypotheses are found in the literature that others saponins can help in the treatment of symptoms caused by COVID-19. It is reported that triterpenoid saponins Saikosaponin A, Saikosaponin B, and Saikosaponin D from *Bupleurum falcatum* L. can be candidate to treatment for COVID-19 owing to their anti-inflammatory, immunomodulatory, and antiviral activities. The authors recommend future well-designed randomized controlled trials to evaluate the safety and efficacy of Saikosaponins in patients with COVID-19 [18].

Glycyrrhizic acid, is a triterpene saponin non-hemolytic, potent immuno-active anti-inflammatory agent, It is used to treat liver diseases and specific cutaneous inflammation. The anti-coronavirus potential of the glycyrrhizic acid (GLR) was investigated and showed activities against SARS-associated Human and animal corona viruses. The authors conclude that glycyrrhizic acid should be further considered and rapidly evaluated for the treatment of patients with COVID-19 [19].

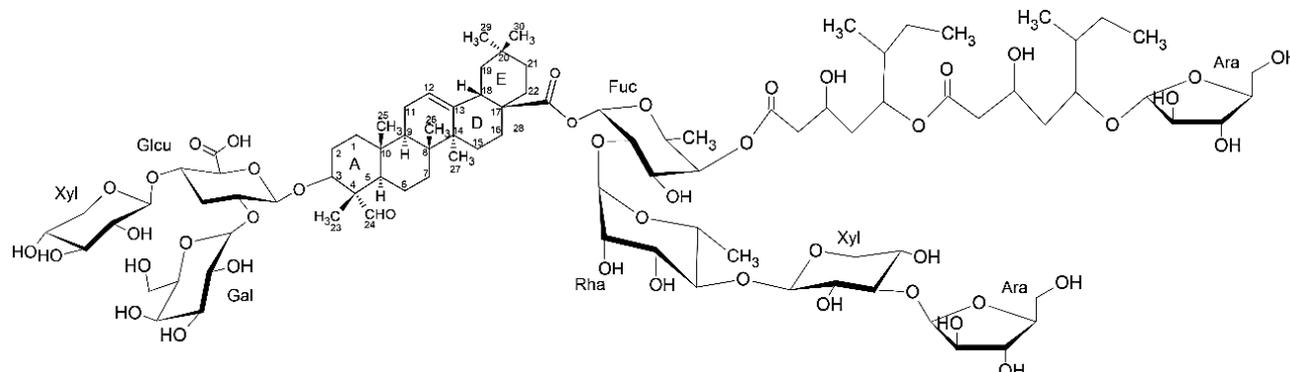
Adjuvant activity

Vaccine adjuvants are compounds that enhance/prolong the immune response to a co-administered antigen. Saponins have been widely used as adjuvants for many years in several vaccines - especially for intracellular pathogens - including the malaria and shingles vaccines [20]. The search for natural adjuvants is increasing aiming at promising substances and low toxicity. The first report of triterpenoid saponins with adjuvant activities were the constituents present in the *Quillaja saponaria* Molina tree, a species native to Chile, known to cause a substantial increase in the immune response where its extracts are used in veterinary vaccines such as Leshimanirose and feline Leukemia [21,22].

As an example of complex triterpenoid saponin with adjuvant activity one has the QS-21, which is a natural triterpenoid saponin extracted from the barks of *Q. saponaria* Molina and is one of the most potent adjuvants known which is currently used in exploratory, and a few licensed, vaccines. The QS-21 is a mixture of two isomeric molecules, QS-21 Apiose (QS-21 Api), and QS-21 Xylose (QS-21-Xyl) (2:1), each having four

domains: the triterpene quillaic acid, a branched trisaccharide linked at C-3 through an O-heterosidic bound, a linear tetrasaccharide linked at C-28 through an ester bound, and a glycosylated pseudodimeric acyl chain attached through a labile ester linkage at C-4 of the fucose unit of the tetrasaccharide (**FIGURE 8**)^[23].

FIGURA 8: Complex triterpenoid saponin QS-21 isolated from barks of the *Q. saponaria* Molina tree.

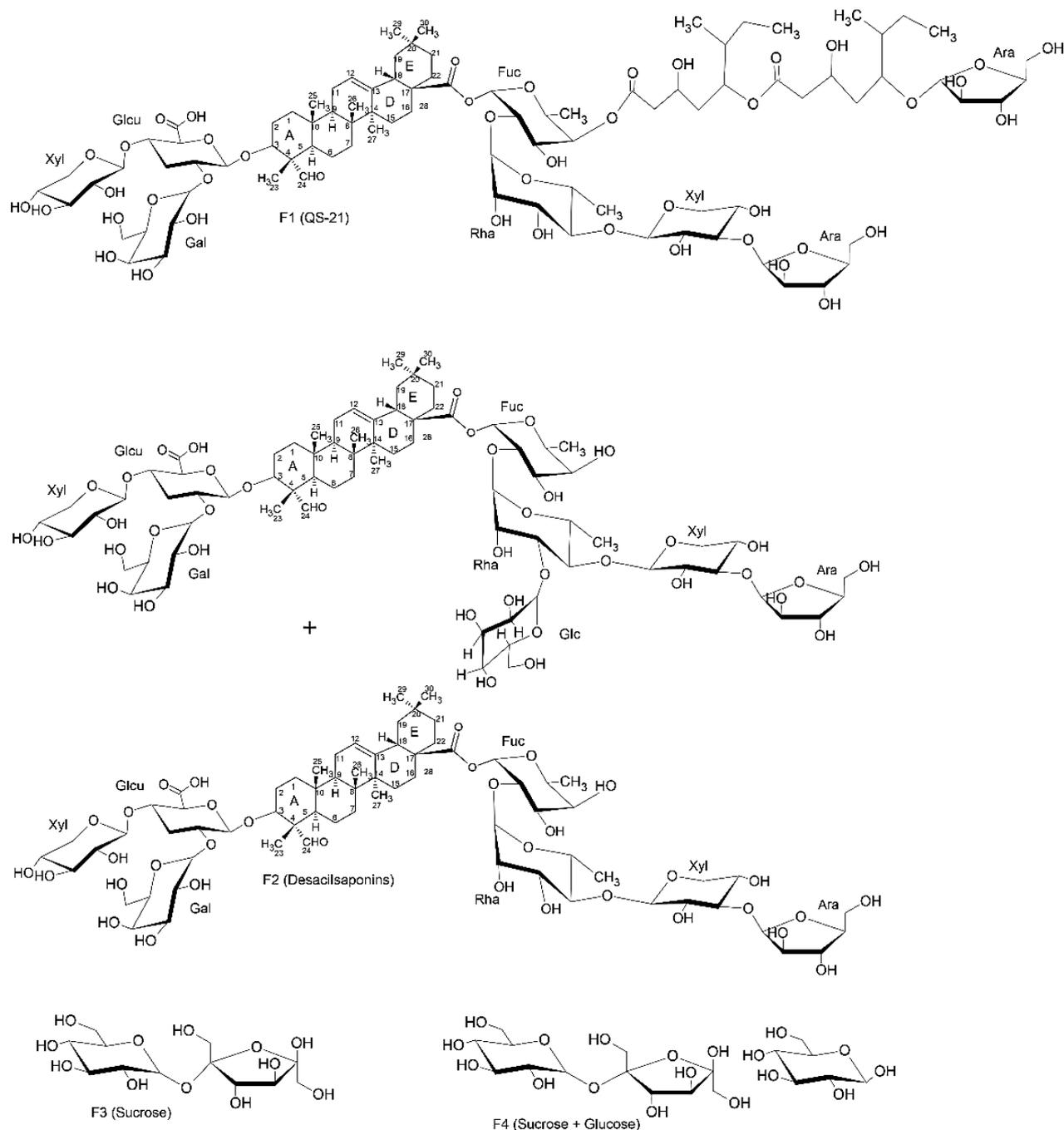


Source: Image adapted from^[23].

In many adjuvants the identification of chemical groups that interact with specific cell receptors for specific innate or natural immunity allows the establishment of the structure-function relationship that are useful in the design of new adjuvants^[23]. It has been observed in the scientific literature that complex triterpenoid saponins produce a good immune response. The aldehyde chemical function present in C-4 of *Quillaja saponins* in general, are responsible for the interaction of auxiliary T lymphocytes and the induction of th1 cellular immune response^[23].

It is reported a study where was investigated the humoral immune response in the purified fractions QS-21 (F1), Desacylaponins (F2), Sucrose (F3) and Glucose (F4) (**FIGURE 9**) obtained from a commercial extract of a mixture of Riedel De Haen® saponins. In this work, mice were vaccinated with 3 weekly doses of Leshimianiasis antigen (*Leishmania donovani*) with each of the purified fractions. After immunization the animals were challenged with an intravenous injection of *Leishmania infantum* chagasi, in which an increase in all immunoglobulin isotypes for QS-21 (F1) was observed. A similar increase in desacylsaponins (F2) can be observed only for the IgG1 isotype, which shows that the monoterpenic part in C-28 promoted a higher humoral immune response with different immunoglobulin isotypes. It has also been observed that while the aldehyde group present in Quillaja saponins is crucial to stimulate a Th1 cellular immune response, the hydrophobic group bound in C-28 is responsible for stimulating the production of cytotoxic T-cell response against exogenous proteins and is related to undesirable toxic effect^[24].

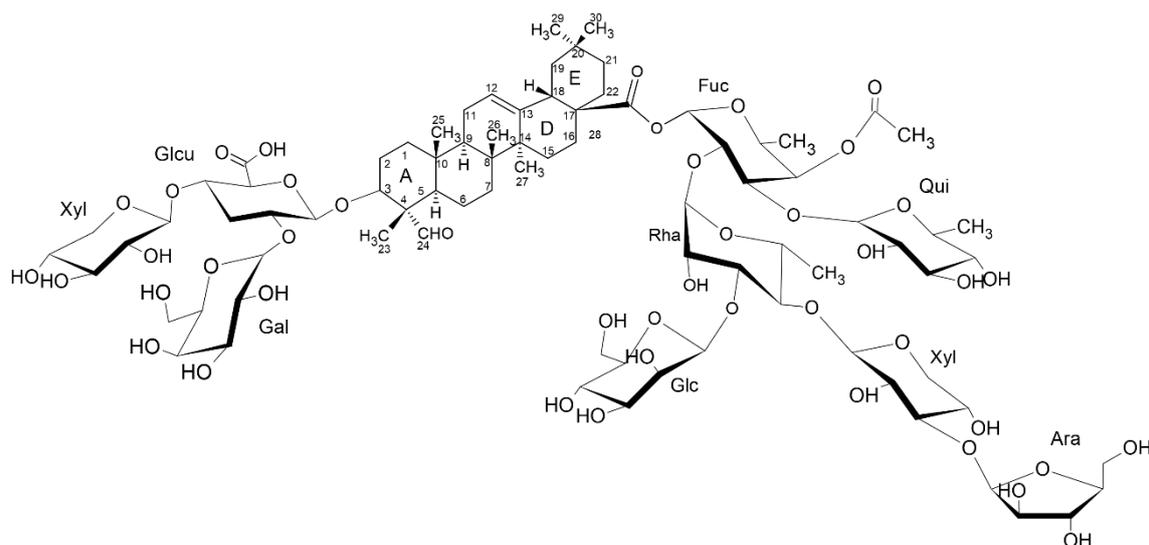
FIGURE 9: Purified fractions obtained from the commercial extract of Riedel De Haen's saponins: QS-21 (F1), Desacylaponins (F2), Sucrose (F3) and Glucose (F4).



Source: Image adapted from [24].

The first detailed immunological study of saponin fractions isolated by High Performance Liquid Chromatography was using bovine serum albumin as antigen and showed that the main peaks QS-7, QS-17, QS-18 and QS-21 have adjuvant activity. Little is known about the activity and structure of hydrophilic saponin QS-7 (**FIGURE 10**). Like QS-21, QS-7 saponin is shown to be bidesmosidic, being glycosylated in C-3 and C-28, has a higher degree of glycoylation, being more polar and has only one acile unit considerably smaller than the other saponins of *Q. saponaria* tree [25].

FIGURE 10: Triterpenoid Saponin QS-7 isolated from *Q. saponaria* Molina.



Source: Image adapted from [26].

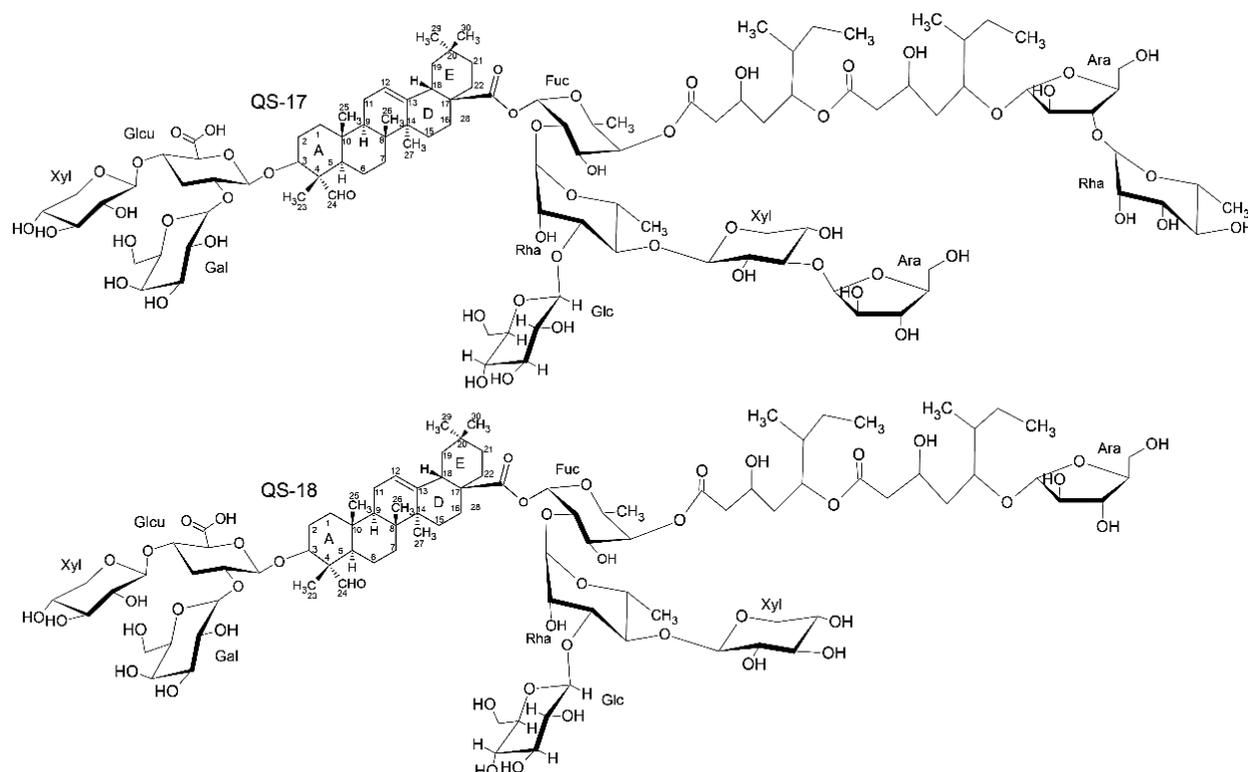
It was observed in the scientific literature that unlike QS-21, saponin QS-7 exhibited negligible toxicity in guinea pigs, however, it doesn't have many clinical advances due to difficulties in its purification and the uncertainty of its structural constitution [26].

The toxic properties of Quillaja saponins limit their use as adjuvants in the development of vaccines, in which, although these saponins have physical properties and adjuvants similar to their toxicity is very varied. It has been observed in the literature that saponins QS-17 and QS-18 are highly toxic compounds and from the comparison of these saponins with QS-21 it is revealed that the only significant structural difference in both saponins is the presence of a glucose linked to rhamnose present in fucose residue (**FIGURE 11**) [27,28].

It can be observed that both saponins are glycosylated in C-3 and C-28, being bidesmosidic, have an aldehyde group in C-4, have the same glycosidic parts in C-3 and two monoterpenic parts connected linearly located between the carbohydrates arabinosis and fucose [27].

The AS01 is unique amongst other adjuvants as it contains two discrete immunostimulatory molecules known to have adjuvant properties on their own, 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) and the saponin QS-21. MPL and QS-21 are formulated together in liposomes in the presence of cholesterol in order to abrogate the hemolytic activity of QS-21. AS01 has now been evaluated in several candidate vaccines and shown to consistently increase both antibody and T-cell responses, regardless of the antigen used, and age or specific immune conditions involved. Importantly, this enhanced immunogenicity translated into clinical efficacy which allowed the development of the vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria, and the vaccine against herpes zoster (vaccine registered) [28].

FIGURE 11: Structural comparison between complex triterpenoid saponins QS-17 and QS-18.



Source: Images adapted from [27,28].

Saponins isolated from *Quillaja brasiliensis* Mart., a native tree from southern Brazil and Uruguay, have been thoroughly studied as a promising alternative to the development of new vaccine adjuvants. The saponin fractions, named QB-80, have confirmed its potential as immune adjuvants when added to a number of distinct viral antigens in murine models. Additionally, these fractions show substantial chemical similarity to Quil A® triterpenoid saponin, with the advantage of inducing fewer toxic effects than Quil A. QB-80, an immunoadjuvant obtained from leaf extract of *Quillaja brasiliensis*, has at least 29 triterpene saponins which were provisionally identified by the DI-ESI-ToF [28].

These saponins are capable of self-assembly with cholesterol and di-palmitoylphosphatidyl hill to form ISCOM-like nanoparticles with approximately 43 nm, called IMXQB-80. QB-80 SBAs significantly increase immune responses to an experimental ZIKV vaccine. The IMXQB-80 nanoadjuvant formulation, which contains four times less saponins, however proved that be as effective as an immune enhancer as QB-80, with the advantage to mitigate the toxic side effects usually associated with SBAs [28].

The activity of the immunological adjuvant was revealed by a significant increase serum IgG levels and anti-ZIKA virus subtypes (IgG1, IgG2b and IgG2c), as well as neutralizing antibodies, when compared with a vaccine without adjuvant. Overall, these findings reveal that QB-80 or IMXQB-80 are strong immunoadjuvants and have shown be more potent immune stimulators than alum, a widely used vaccine adjuvant [28].

Hemolytic activity

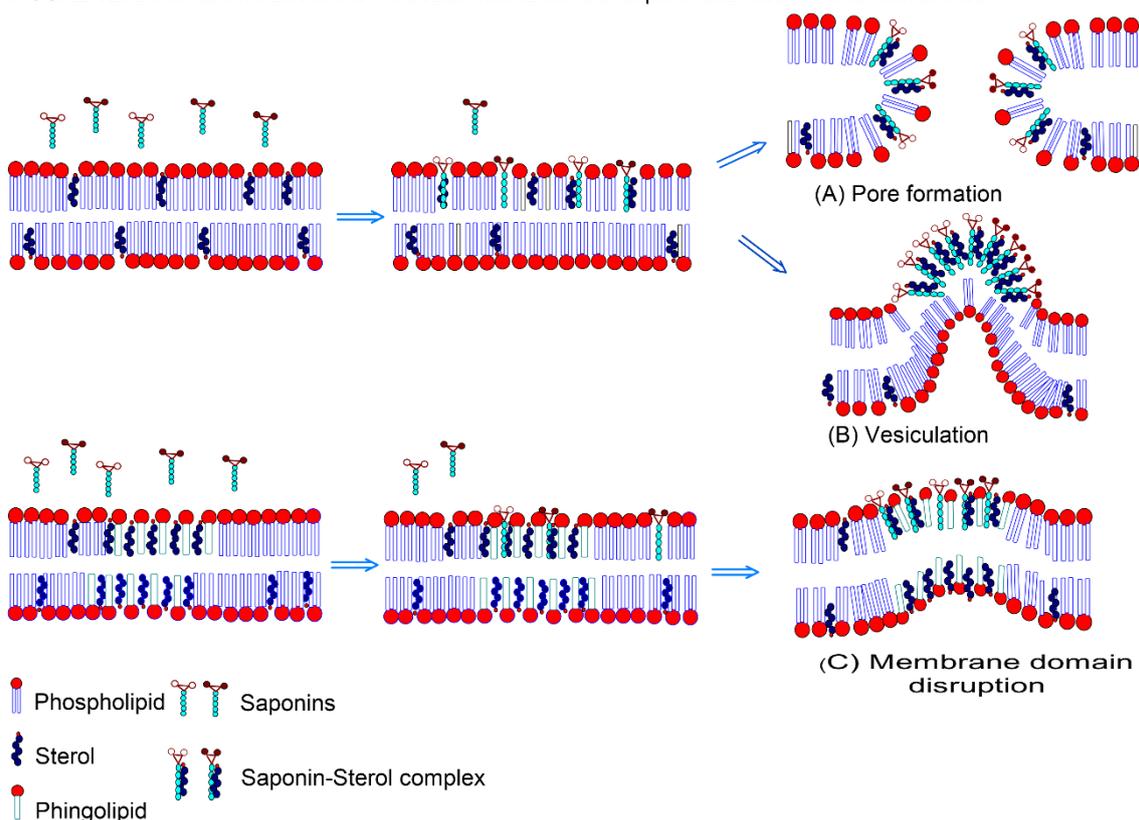
Saponins have the ability to break through erythrocytes, releasing hemoglobins that consist of a cell compartment called red blood cells. Hemolytic properties are directly related to the interaction between the nonpolar part of saponin, such as its aglycone nucleus (for steroidal and triterpenoid saponins, as well as

the monoterpenic parts and its hydrophobic nucleus for complex triterpenoid saponins) with sterols present in the lipid bilayer of the cell membrane^[29].

Saponins form complexes with the steroids of the lipid bilayer of the erythrocyte membrane in which the aglycone (hydrophobic) part of the saponins interacts with the membrane cholesterol inserting into the membrane and the glycosidic part (hydrophilic) interacts with the glycoproteins present on the membrane surface^[29].

From the mechanism of functionality of the cell membrane it is possible to obtain a better understanding of hemolytic activity whose steric interference of the glycoside sections causes the curvature of the membrane leading to (A) consisting of the formation of pores in the membrane or the formation of (B) consisting of hemitubular protubeances resulting in the extraction of cholesterol through vesiculation. Or even leading to (C), in which there is another current of researchers who argue that breaking a cell membrane only by interacting with cholesterol would be a very drastic effect, with little cholesterol in a membrane to break it, and it requires additional interactions with the fatty acids present in the membrane phospholipid chain. Cell membrane rupture is related to increased saponin concentration, responsible for increased membrane permeability (FIGURE 12)^[30,31].

FIGURE 12: Schematic models of the molecular mechanisms of saponin activities towards membranes.



Source: Image made by the authors adapted from^[30,31].

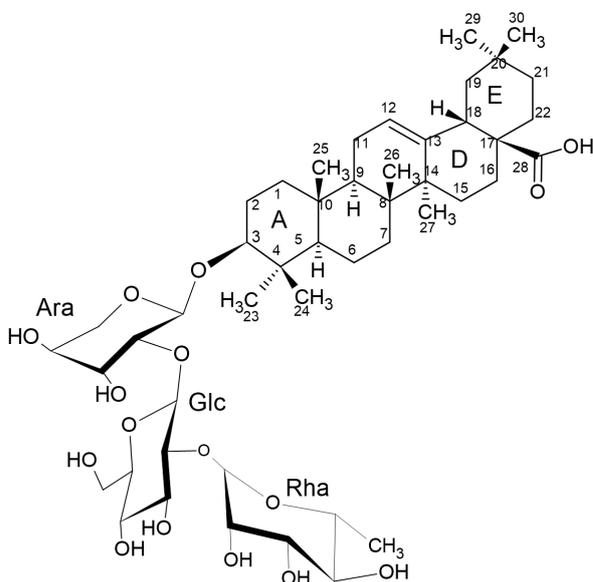
It is reported in the literature that complex triterpenoid saponins are generally more hemolytic than triterpenoid saponins due to a greater amount of aglycone and monoterpenic hydrophobic parts that interact with membrane cholesterol. QS-21 is an example of complex triterpenoid saponin with hemolytic activity (FIGURE 9).

Anti-angiogenesis activity

The Angiogenesis, which involves multiple cells and soluble factors for the formation of blood vessels from the preexisting ones, plays a pivotal role in the process of tumor growth and metastasis blocking angiogenesis is a validated effective therapeutic approach against cancer and divers antiangiogenic agents have been successfully translated into cancer clinic. Beyond the approved monoclonal antibody and small-molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs), natural products from medical herb are attracting a growing amount of researchers to excavate their antiangiogenic activity^[29,30].

It is described in the literature a study that revealed the antiangiogenic potency of Raddeanin A (RA) oleanane-type triterpenoid saponin (**FIGURE 13**) extracted from the roots of *Anemone raddeana* Regel, a traditional Chinese medicinal herb^[31].

FIGURE 13: Chemical structure of Raddeanin A (RA) oleanane-type triterpenoid saponin^[31].



The antiangiogenic activity of RA triterpenoid saponin has been shown using human umbilical vein endothelial cell (HUVEC), chick chorioallantoic membrane (CAM) model, and transgenic zebrafish angiogenesis model. The tumor antiangiogenic efficacy of RA was evaluated in the subcutaneous HCT-15 xenograft mice model. Furthermore, the antiangiogenic molecular mechanism of RA was explored by western blot and molecular docking assay^[29].

Antiangiogenic intervention mediated by natural products is a promising research area that provides an effective anticancer strategy. Many natural compounds have been proved to possess antiangiogenic activity *in vitro* and *in vivo*. In this study was found that RA triterpenoid saponin possessed remarkable antiangiogenic effect both *in vitro* and *in vivo*. RA triterpenoid saponin interrupted a series of orchestrated processes of angiogenesis, including EC proliferation, motility, migration and capillary-like tube formation in a dose-dependent manner, and inhibited *in vivo* chick CAM angiogenesis^[29,30].

Transgenic zebrafish was also adopted to further evaluate the antiangiogenic activity of RA triterpenoid saponin. The quantification of the number of complete intersegmental vessels (ISVs) is one of the reliable

parameter to evaluate *in vivo* angiogenesis. RA could inhibit the ISVs formation of zebrafish in a non-lethal dose. The authors described that RA triterpenoid saponin effectively disrupted the completion of ISVs and only occasional sprouts of dorsal aorta were observed. Both PTK787 (positive control) and RA significantly blocked blood vessel formation, which may be responsible for the observed pericardial edema. It's also noted that the morphology of zebrafishes treated with RA deformed and curved to some extent^[29,30].

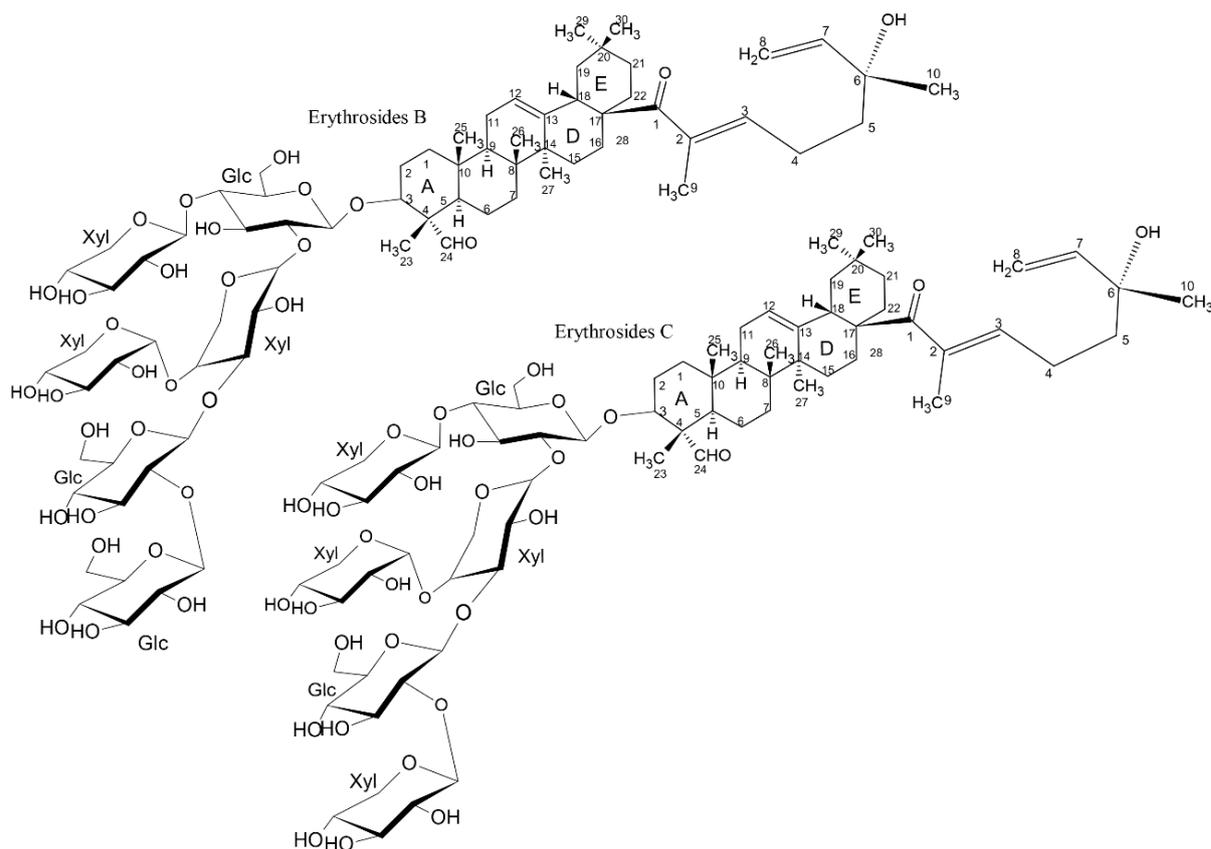
Prompted by the robust antiangiogenic activity of RA triterpenoid saponin, that a other research described that was applied RA inhibited HCT-15 xenograft tumor growth through antiangiogenic effect to investigate the effect of RA on tumor growth of human colon rectal cancer, nude mice bearing subcutaneous HCT-15 xenograft were treated with 5mg/kg RA Every other day for total 11i.p. injections. It showed that RA significantly inhibited HCT-15 tumor growth and decreased the tumor size. The tumor volume in RA-treated group was $765.3 \pm 156.6 \text{ mm}^3$, smaller than control group ($1919.0 \pm 670.6 \text{ mm}^3$). The average tumor weight of control group was $2.2 \pm 0.5 \text{ g}$, whereas that of RA treated group was only $1.2 \pm 0.3 \text{ g}$. The mice weight loss after RA treatment wasn't significant, suggesting that RA didn't cause obvious toxicity to the mice at curative dose. Immunohistochemical and pathological examinations showed that RA treatment significantly decreased intratumoral MVD, elevated TUNEL-positive cells, and led to increased tumor necrotic area compared with the control group. These results showed that the antitumor effect of RA was related to its antiangiogenic activity. The data obtained suggest that the antiangiogenic activity presented by saponin is due to the nature of its oleanane-type sapogenin^[30].

Cytotoxic activity

Oleanane-type triterpenoid saponins named Erythrosides B and Erythrosides C, were isolated from the seeds of *Erythrophleum fordii* Oliver (Leguminosae). Erythrosides B-C saponins featured several oligosaccharide chain containing 5–6 hexoses at C-3 and a monoterpenic acid at the C-21 position^[31,32]. In addition to the monoterpenic part, Erythrosides B-C complex triterpenoid saponins contained a rare alpha xylose in their sugar chains (**FIGURE 14**)^[33].

In this study, the cytotoxicity of isolated compounds was investigated using the MTT assay in the HCT-116 human colon cancer cell line, the human glioblastoma cell line U87-MG, the human liver cancer cell line Hep-G2, the line of human gastric cancer cells BGC-823 and the human lung PC-9 cancer cell line (**TABLE 1**). The results showed that Erythrosides B-C complex triterpenoid saponins, significantly suppressed the proliferation of PC-9 cancer cells with IC₅₀ values of 13.14, 16.67 and 17.59 μM , respectively, while the positive Taxol control exhibited an IC₅₀ of 0.60 nM. The saponins showed a selective and moderate cytotoxic activity against the line of human pulmonary PC-9 cancer cells, whose bioactivity may be related to the presence of the monoterpenic portion bound to aglycone in C-21, as well as due to the presence of the rare alpha xylose carbohydrate (**TABLE 1**)^[31].

FIGURE 14: Chemical structure of Erythrosides B-C complex triterpenoid saponins.



Source: Image adapted from [33].

TABLE 1: Cytotoxic activity analysis of Erythroside B-C complex triterpenoid saponin against human cancer cell lines.

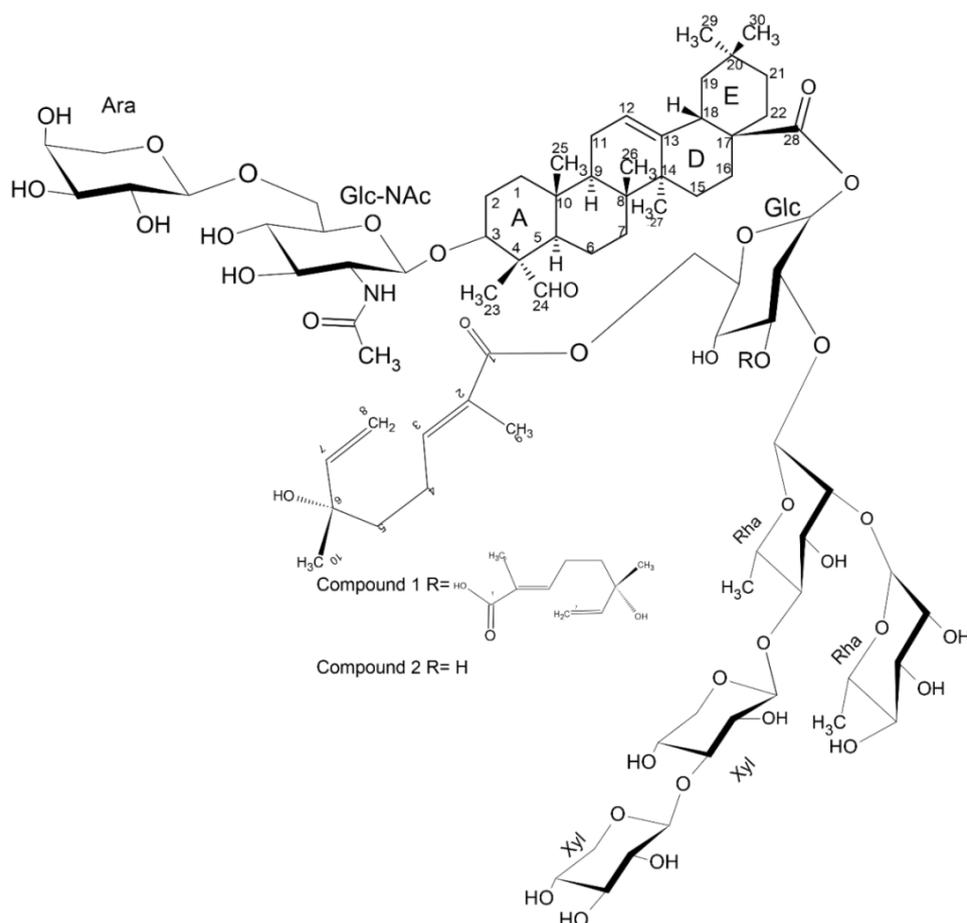
| Compound | Cell lines (IC ₅₀ μmol.L ⁻¹) | | | | |
|--|---|----------|----------|----------|----------|
| | HCT-116 | U87-MG | HepG-2 | BGC-823 | PC-9 |
| Erythroside B | 25.46 | > 50.0 | 28.61 | 46.24 | 16.67 |
| Erythroside C | 38.65 | 29.04 | 35.46 | > 50.0 | 13.14 |
| Taxol ^a (nmol.L ⁻¹) | 0.000389 | 0.006757 | 0.007143 | 0.001098 | 0.000603 |

^aTaxol^a was used as a positive control to cytotoxic assay

Source: Table adapted from [31].

In another study, a comparison was made between how to cytotoxicities (ED₅₀) measures against a variety of tumor cell lines of extracts of *Gleditsia aquatica* Marshall and two complex saponins (**FIGURE 15**) isolated from this same species [32].

FIGURA 15: Complex triterpenoid saponins isolated from the fruit of *G. aquatica*.



Source: Image adapted from^[34].

In the table below (**TABLE 2**) it can be observed that complex saponins 1 and 2 isolates of *G. aquatica* show more potent cytotoxicities in cell lines related to adenocarcinoma (MDAH-2774, NIH: OVCAR-3), mesodermal (SK-UT-1), melanoma (G-361) and colorectal adenocarcinoma (LS-174)^[32].

TABLE 2: Cytotoxicity presented by complex triterpenoid extracts and saponins of *G. aquatica*, against tumor cell lines.

| | Tumor cell lines ED50 (µg/mL) of extracts and pure compounds 1 and 2 of <i>G. aquatica</i> | | | | |
|---------------------------|--|-------|--------|-------|-------|
| | EtOH | ETOAc | n-BuOH | 1 | 2 |
| Liver NCI-H1755 | 77.39 | > 100 | 80.65 | 70.87 | 83.66 |
| Tumor 1-SK-HEP | > 100 | 65.93 | > 100 | 54.93 | 73.18 |
| Kidney carcinoma A-498 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 |
| Kidney SW 156 | 92.45 | 65.91 | > 100 | 48.94 | 64.23 |
| Ovarian MDAH 2774 | 17.47 | 13.03 | 30.75 | 4.86 | 5.45 |
| NH:OVCAR | 23.81 | 26.19 | 39.15 | 3.11 | 14.66 |
| Mesodermal uterus SK-UT-1 | 8.93 | 12.17 | 27.68 | 6.23 | 3.68 |
| Malignant Melanoma G-361 | 13.34 | 16.43 | 25.72 | 10.15 | 9.95 |
| RPMI-7951 | 35.65 | 12.76 | 28.49 | 11.40 | 12.15 |
| HS 908-SK | 48.14 | 55.15 | 45.85 | 58.82 | 65.25 |
| Prostate Carcinoma DU 145 | 42.12 | 28.14 | 25.00 | 36.81 | 32.03 |
| Colorectal HCT8 | 67.74 | 59.26 | 45.75 | 42.70 | 40.38 |
| LS 174T | 40.78 | 32.18 | 29.80 | 4.18 | 3.66 |
| Colon 320 DM | 82.05 | 75.15 | 90.35 | 48.60 | 52.85 |

Source: Table adapted from^[32].

In addition, there are reports in the literature that acyl saponins isolated from the fruits of *Gleditsia sinensis* Lam. and *Gleditsia capsica* Desf. show variable cytotoxicities when tested against human tumor cell lines. In the structure-activity relationship, the monoterpene parts of complex saponins were crucial for cytotoxic activity and the presence of a hydroxyl substituent in the hydrophobic part in C-16 is responsible for increasing activity. Some authors argue that the increase in the number of monoterpene units attached to the terminal of the α -L-rhamnopyranosyl part of the chain of oligosaccharides in C-28 increases activity while introducing a sugar moiety into the monoterpene structure seems to have no effect on the activity^[33].

Commercial applicability of triterpenoid saponins

Due to their potent biological activities, triterpenoid saponins have a wide commercial application. However, for the saponin to be used in medicine, there should be clinical trials in relation to its activity and toxicity.

It is reported that saponins can be applied in foods and cosmetics, but it is necessary that sufficient amounts of plant resources are available, and that the content of saponins must be high. Furthermore, the vegetal material must have a wide history of human use as foodstuffs or ingredients of cosmetics and their safety should be officially guaranteed^[34].

Despite the vast presence of triterpenoid saponins in plants, there are few saponins used as isolated compounds, standing out glycyrrhizin from *Glycyrrhiza glabra* L.^[34] and QS-21 from *Q. saponaria* Molina^[23], which are used to treat problems in the liver and in vaccines respectively.

The **TABLE 3** shows some isolated saponins, mixture of saponins or extract containing triterpenoid saponins that are present in the composition of commercial products.

TABLE 3: Commercial applicability of some triterpenoid saponins.

| Saponins | Specie plant | Commercial applicability | Reference |
|-------------------|----------------------------------|--|------------|
| QS-21 | <i>Q. saponaria</i> Molina | Veterinary vaccine | [23] |
| Quillaja saponins | <i>Q. saponaria</i> Molina | Surfactant, food ingredients, shampoos, detergents, toothpastes, pharmaceutical application as suspension stabilizer | [34,35] |
| Glicirrizin | <i>G. glabra</i> | Herbal medicine on the liver Sweetener and flavor enhancer in foods and cigarettes | [36,34,37] |
| Sapindus saponins | <i>Sapindus mukorossi</i> Gaerth | Ingredient in cosmetics | [34] |
| Jua bark saponins | <i>Z. joazeiro</i> Mart | Detergent, dentifrice and phytotherapeutic | [38] |
| Asiaticoside | <i>Centella asiatica</i> | Herbal medicine in wound healing | [39] |
| Ginsenosides | <i>Panax ginseng</i> Meyer | Herbal medicine to treat inflammation | [40] |

Final considerations

Complex triterpenoid and triterpenoid saponins stand out for presenting various biological activities that are related to interactions of specific chemical groups of these substances with other molecules, such as cell receptors. In many studies, the influence of the monoterpene part on a strong biological activity and at the same time on undesirable toxicity has been observed. This is due to the larger hydrophobic part that interacts with the cholesterol sections of the cellular lipid bilayer. For *Quillaja saponins*, the adjuvant will

mediate the recognition of the antigen by lymphocyte, neutrophil or antigen-presenting cells, through the aldehyde group present in the C-4 of its sapogenin, with a more pronounced aduvanite activity for QS-1 due to the addition of monoterpene and glucuronic acid. As in many saponins, carbohydrate stakes can be fundamental to sustain a given activity, and there may be changes in key groups to inhibit toxicity and potentiate certain biological activity. The structure-activity will influence the commercial application of the product, and the substance may be a strong candidate for the vaccine, medicine, and there should be clinical trials in relation to its activity and toxicity.

Conclusion

In this review article it was possible to gather the works that the authors judged most important within this proposal to emphasize the importance of each chemical group present in a molecule. Chemical groups can act as active sites, as well as functional portions, directly interfering in biological activity and consequently in its application as a medicine. For a product to become a drug it is necessary a series of researches, *in vitro* and *in vivo* tests, clinical trials, in addition to research on toxicity. Saponins have been shown to have several active sites that will interact with other molecules influenced by biological activity. From this it was possible to observe that triterpene sapogenin, as well as the chemical groups present in these, the nature/composition of carbohydrates and the presence or absence of monoterpene pores were fundamental for the determination of biological activities and will consequently influence its commercialization as a final product, be it medication or vaccine.

Funding Source

There was no funding.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Contribution

Study design: MFSJC

Data curation: MFSJC; GMP

Data collect: MFSJC; GMP

Data analysis: MFSJC; GMP

Original manuscript writing: MFSJC; GMP

Revision writing and editing: MFSJC; GMP.

References

1. Zhou W, Yang J, Lou L, Zhu L. Solubilization properties of polycyclic aromatic hydrocarbons by saponin, a plant-derived biosurfactant. **Environ Pollut.** 2011; 159(5): 1198-1204. ISSN 0269-7491. [<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.02.001>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353355/>].

2. Vincken J-P, Heng L, Groot A, Gruppen H. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. **Phytochemistry**. 2007; 68(3): 275-297. ISSN 0031-9422. [<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.10.008>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141815/>].
3. Ashraf MF, Abd Aziz M., Stanslas J, Ismail I, Abdul Kadir M, Assessment of antioxidant and cytotoxicity activities of saponin and crude extracts of *Chlorophytum borivillianum*. **Sci World J**. 2013; 2013: 1-7. ISSN 1597-6343. [<https://doi.org/10.1155/2013/216894>].
4. Wina E, Muetzel S, Becker K. The impact of saponins or saponin-containing plant materials on ruminant production: a review. **J Agric Food Chem**. 2005; 53(21): 8093-8105. ISSN 1520-5118. [<https://doi.org/10.1021/jf048053d>].
5. Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1ª Edição. Porto Alegre: Artmed; 2017. ISBN 978-85-8271-359-4.
6. Cruz MFSJ, Pereira GM, Ribeiro MG, Silva AM, Tinoco LW, Silva BP *et al*. Ingasaponin, a complex triterpenoid saponin with immunological adjuvant activity from *Inga laurina*. **Carbohydr Res**. 2016; 420: 23-31. ISSN 0008-6215. [<https://doi.org/10.1016/j.carres.2015.11.008>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26717546/>].
7. Pawan MD, Shingade SH, Chandu MS. Comparative study of saponin for surfactant properties and potential application in personal care products. **Material today: proceedings**. 2021; 45 (3): 5010-5013. ISSN 2214-7853. [<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.01.448>].
8. Wei MP, Qiu JD, Li L, Xie YF, Yu H, Guo YH *et al*. Saponin fraction from *Sapindus mukorossi* Gaertn as a novel cosmetic additive: extraction, biological evaluation, analysis of anti-acne mechanism and toxicity prediction. **J Ethnopharmacol**. 2020; 268: 113552. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113552>].
9. Lobo AM, Lourenço AM. **Biossíntese de Produtos Naturais**. 1ª Edição. Lisboa Portugal: Editora IST Pres; 2007. ISBN: 9789728469504.
10. Dewick PM. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. 3rd Edition. West Sussex: Wiley; 2002. ISBN 0-471-49640-5.
11. Guha R. On Exploring Structure–Activity Relationships. In: Kortagere S. (eds) *In Silico Models for Drug Discovery*. **Methods Mol Biol Humana**. Press, Totowa, NJ. 2013; 993: 81-94. ISBN 978-1-62703-342-8. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-342-8_6].
12. World Health Organization (WHO). **Guidelines for Coronavirus disease (COVID-19): weekly epidemiological update and Weekly operational update (2021)**. Disponível em: [<https://covid19.who.int/>]. [Acesso em: 1 out. 2021].
13. Li H, Cheng C, Li S, Wu Y, Liu Z, Liu M *et al*. Discovery and structural optimization of 3-O-b-chacotriosyl oleanane-type triterpenoids as potent entry inhibitors of SARS-CoV-2 virus infections. **Eur J Med Chem**. 2021; 215: 1-14. ISSN 0009-4374. [<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113242>].
14. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**. 2020; 586: 516-27. ISSN 0028-0836. [<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>] [<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>].
15. Awadasseid A, Wu YL, Tanaka Y, Zhang W. Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. **Int J Biol Sci**. 2021; 17(1): 8-19. ISSN 1449-2288. [<https://dx.doi.org/10.7150%2Fijbs.52569>] [<https://www.ijbs.com/v17p0008.htm>].
16. Wouters OJ, Shadlen KC, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, Jit. M. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. **Lancet**. 2021; 397: 10278, P1023-1034. ISSN 1474-547X. [[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00306-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00306-8)].

17. Lacaille-Dubois M.-A. Updated insights into the mechanism of action and clinical profile of the immunoadjuvant QS-21: a review. **Phytomedicine**. 2019; 60: 152905. ISSN 0944-7113. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152905>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127804/>].
18. Bahbah EI, Negida A, Nabet MS. Purposing Saikosaponins for the treatment of COVID-19. **Med Hypotheses**. 2020; 140: 109782. ISSN 0306-9877. [<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109782>].
19. Bailly C, Vergote G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome. **Pharmacol Ther**. 2020; 214: 107618. ISSN 1532-6535. [<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107618>].
20. Cibulski S, Teixeira FT, Varela APM *et al*. IMXQB-80: A *Quillaja brasiliensis* saponin-based nanoadjuvant enhances *Zika virus* specific immune responses in mice. **Vaccine**. 2021; 39(3): 571-579. ISSN 2590-1362. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.004>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339669/>].
21. Sun HX, Xie Y, Ye YP. Advances in saponin-based adjuvants. **Vaccine**. 2009; 27(12): 1787-796. ISSN 2590-1362. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.091>].
22. Marciani DJ, Vaccine adjuvants: role and mechanisms of action in vaccine immunogenicity. **Drug Discov**. today, DDT, 2003; 20: 934-943. ISSN 1359-6446. [[https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(03\)02864-2](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02864-2)].
23. Liu G, Anderson C, Scaltreto H, Barbon J, Kensil CR. QS-21 structure/function studies: effect of acylation on adjuvante activity. **Vaccine**, 2002; 20(21-22): 2808-810. ISSN 2590-1362. [[https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00209-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00209-8)] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12034108/>].
24. Oliveira-Freitas E, Casas CP, Borja-Cabrera GP, Santos FN, Nico D, Souza LOP *et al*. Acylated and deacylated saponins of *Quillaja saponaria* mixture as adjuvants for the FML- Vaccine Against visceral Leishmaniasis. **Vaccine**. 2006; 24: 3909-3920. ISSN 0264-410X. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.02.034>].
25. Deng K, Adams MM, David GY. Synthesis and structure verification of the vaccine adjuvant QS-7-Api. Synthetic access to homogeneous *Quillaja saponaria* immunostimulants. **J Am Chem Soc**. 2008; 130(18): 5860-586. ISSN 1520-5126. [<https://doi.org/10.1021/ja801008m>].
26. Kensil CR. **Immunomodulatory adjuvants from *Quillaja* saponins**. Immunopotentiators in Modern Vaccines, 2006; 7: 109-122. ISBN 978-0-12-088403-2 [<https://doi.org/10.1016/B978-012088403-2/50008-3>].
27. Barr IG, Sjolander A, Cox JC. ISCOMs and other saponin based adjuvants. **Adv Drug Deliv Rev**. 1998; 32(3): 247-271. ISSN 0169-409X [[https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(98\)00013-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(98)00013-1)].
28. Augustin JM., Kuzina V, Andersen SB, Bak S. Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. **Phytochemistry**. 2011; 72(6): 435-45. ISSN 0031-9422 [<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.01.015>].
29. Guana Y-Y, Liua H-J, Luana X, Xua J-R, Lua Q, Liua Y-R *et al*. Raddeanin A, a triterpenoid saponin isolated from *Anemone raddeana*, suppresses the angiogenesis and growth of human colo rectal tumor by inhibiting VEGFR2 signaling. **Phytomedicine**. 2015; 22(1): 103-110. ISSN 0944-7113 [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.11.008>].
30. Naz I, Ramchandani Sh, Khan MR, Yang MH, Ahn KS. Anticancer Potential of Raddeanin A, a Natural Triterpenoid Isolated from *Anemone raddeana* Regel. **Molecules**. 2020; 25(5): 1-20. ISSN 1420-3049 [<https://doi.org/10.3390/molecules25051035>].
31. Chena Z-P, Guo L-B, Heb J, Xu J-K, Lic Y-N, Huang X-Y *et al*. Triterpene saponins from the seeds of *Erythrophleum fordii* and their cytotoxic activities. **Phytochemistry**. 2020; 177: 112428 ISSN 0031-9422. [<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112428>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535346/>].

32. Ragab EA, Hosny M, Kadry HM, Hassan A. Acylated triterpenoidal saponins and cytokinins from *Gleditsia aquatica*. **J Pharmacogn Phytother**. 2010; 2(3): 24-33. ISSN 2141-2502 [<https://doi.org/10.5897/jpp.9000006>].
33. Melek FR, Kassem IAM, Miyase T, Fayad W. Caspicaosides E-K, triterpenoid saponins and cytotoxic acylated saponins from fruits of *Gleditsia caspica* Desf. **Phytochemistry**. 2014; 100: 110-119. ISSN 0031-9422. [<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.01.019>].
34. Tamura Y, Miyakoshi M, Yamamoto M, Application of Saponin-Containing Plants in Foods and Cosmetics. **Altern Med**. 2012; 87-10. ISBN 978-953-51-7054-9 [<https://doi.org/10.5772/53333>].
35. Setten DC, Werken G. Molecular Structures of Saponins from *Quillaja saponaria* Molina. In: Waller GR, Yamasaki K. (eds) **Saponins used in traditional and modern medicine: plenum press**. 1996; 404: 185-193. ISBN: 978-1-4899-1367-8 [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1367-8_17] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8957295/>].
36. Girish C, Pradhan SC. Herbal Drugs on the Liver. Chapter 44 - **Herbal Drugs on the Liver, Liver Pathophysiology**, Academic Press, 2017; 605-620. ISBN 9780128118870 [<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804274-8.00044-8>].
37. Hayashi H, Sudo H. Economic importance of licorice. **Plant Biotechnol J**. 2009; 26(1): 101-104. ISSN 1467-7652. [<https://doi.org/10.5511/PLANTBIOTECHNOLOGY.26.101>].
38. Ribeiro BD, Barreto DW, Coelho M. Recovery of Saponins from Jua (*Ziziphus joazeiro*) by Micellar Extraction and Cloud Point Preconcentration. **J Surfactants Deterg**. 2013; 17(13): 553-56. ISSN 1558-9293. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11743-013-1526-5>].
39. Namviriyachote N, Lipipun V, Akkhawattanangkul Y, Charoonrut P, Ritthidej GC. Development of polyurethane foam dressing containing silver and asiaticoside for healing of dermal wound. **Asian J Pharm Sci**. 2019; 14(1): 63-77. ISSN 1818-0876. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2018.09.001>].
40. Huang C, Huang TH, Yehet KW, Chen YLL *et al*. Ginsenoside Rg3 ameliorates allergic airway inflammation and oxidative stress in mice. **J Ginseng Res**. 2002; 45(6): 654-664. ISSN 1226-8453. [<https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.03.002>].

Histórico do artigo | Submissão: 09/10/2021 | Aceite: 29/09/2022 | Publicação: 30/06/2023

Como citar este artigo: Cruz MFSJ, Pereira GM. Structure-activity relationship of triterpenoid saponins: Biological properties and commercial applicabilities. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2023; 17(2): 295-316. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1351>>. 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, Tecnologia 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

