

BJNS

Brazilian Journal of Natural Sciences



O Brazilian Journal of Natural Science é uma publicação oficial do Instituto de Osmologia e Óleos Essenciais - iooe, e tem como missão publicar artigos científicos relevantes no sentido mais amplo dos diferentes aspectos das ciências naturais. Com periodicidade quadrimestral, nosso objetivo é interagir com pesquisadores, professores e alunos em instituições de ensino e pesquisa como: Projetos de atividade extracurricular, seminários, palestras, resumos, resenhas, projetos de ensino, experiências e criação literária na área da química, física e biologia e demais.

Equipe Editorial

Editor Chefe:

Carlos Jorge Rocha Oliveira - Health Sciences Journals Publishing - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Editor Associado:

Carlos Rocha Oliveira - Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Corpo Editorial:

Ana Maria de Lauro Castrucci - Departamento de Fisiologia - IB-Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Claudia Binoletto Trindade - Departamento de Farmacologia - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Daniel Antunes Junior, Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Fernando do Amaral - Instituto de Osmologia e Óleos Essencias - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Ivarne Luis dos Santos Tersariol - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Maira de Oliveira Jardim - Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Marcelo Guimarães - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Maria Cristina Marcucci Ribeiro - ICT-Unesp São José dos Campos - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Valeria Maria de Souza Antunes - Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Revisores Ad hoc:

Ana Lúcia Severo Rodrigues - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Rogério da Silva Veiga - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Brasil. "[Lattes](#)" - "[ORCID](#)"

Periodicidade:

Publicação Continua.

Autor Corporativo:

Instituto de Osmologia e Óleos Essenciais

Rua Dr. Mario Pinto Serva, 64, Bairro Casa Verde, São Paulo/SP, Brasil

CEP: 02555-090

CNPJ: 25.299.891/0001-50

Sumário

AVALIAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS, FITOQUÍMICAS E BIOATIVAS DO EXTRATO HIDROETANÓLICO FLORAL DE STYRAX FERRUGINEUS NEDD & MART. (LARANJINHA-DO-CERRADO)	380
EFEITOS DO CAFÉ ORGÂNICO E CONVENCIONAL NO METABOLISMO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE RATOS WISTAR	400
AVALIAÇÃO DE CORANTES PARA DETERMINAÇÃO DE VENAÇÃO FOLIAR E PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DE PSIDIUM MYRTOIDES (ARAÇÁ-ROXO)	418
FATORES ASSOCIADOS À BAIXA ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDOS POR UM CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE	430
DESCARTE DE MEDICAMENTOS: COMO A FALTA DE CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO PODE AFETAR O MEIO AMBIENTE	442
USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE ANSIEDADE NO AMBIENTE ACADÊMICO	458
APPLICATION OF FMEA TOOL TO ANALYZE NOTIFICATIONS OF TECHNICAL COMPLAINTS OF SOLID DOSAGE FORMS IN THE CONTEXT OF QUALITY BY DESIGN	474
SCHINUS MOLLE E SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA CLASSIFICAÇÃO, E ASPECTOS QUÍMICOS, FITOQUÍMICOS, BIOLÓGICOS E FARMACOBOTÂNICOS	490
USO DO ÓLEO VEGETAL DE PRACAXI COMO SILICONE NATURAL NA HASTE CAPILAR	514
USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO	528
CREMESDESODORANTESEANTITRANSPIRANTES:EXCIPIENTES, ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE E TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO	542
CINNAMOMUM VERUM (TRUE CINNAMON) LEAF ESSENTIAL OIL AS AN EFFECTIVE THERAPEUTIC ALTERNATIVE AGAINST ORAL AND NON-ORAL BIOFILM INFECTIONS: A BRIEF REVIEW	556

EDITORIAL

Em meio a tantas dificuldades, mesmo diante da que vivemos neste momento, em escala mundial, o Brazilian Journal of Natural Sciences segue sua trajetória de crescimento e comprometimento com a divulgação da ciências naturais. Na busca sempre de um editorial ético e compromissado com as universidades em seus cursos de graduação e pós-graduação, através de seus alunos e professores pesquisadores, o Brazilian Journal of Natural Sciences continua sua caminhada para se tornar um periódico de referência nacional e internacional.

O Brazilian Journal of Natural Sciences está cumprindo seu papel de diminuir a distância física das informações e dos pesquisadores, aproximando-os de forma a criar um ambiente fraterno onde a academia, a ciência e a pesquisa possam usar um mesmo espaço para conversarem e exporem suas contribuições científicas.

Somos muito agradecidos aos alunos, professores pesquisadores e as universidades que contribuíram com esta edição nos deixando felizes e orgulhosos com nosso periódico.

Abraços fraternos a todos (as),

EDITORIAL

In the midst of so many difficulties, even in the face of what we are experiencing at the moment, on a global scale, the Brazilian Journal of Natural Sciences follows its trajectory of growth and commitment to the dissemination of natural sciences. Always seeking an ethical and committed editorial with universities in its undergraduate and graduate courses, through its students and research professors, the Brazilian Journal of Natural Sciences continues its journey to become a national and international reference journal.

The Brazilian Journal of Natural Sciences is fulfilling its role of reducing the physical distance of information and researchers, bringing them closer together in order to create a fraternal environment where academia, science and research can use the same space to talk and expose their scientific contributions.

We are very grateful to the students, professors, researchers and universities that contributed to this edition making us happy and proud with our journal.

Fraternal hugs to all,

Estudo de Caso: Acesso aberto

**AVALIAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS, FITOQUÍMICAS E BIOATIVAS DO EXTRATO HIDROETANÓLICO FLORAL DE *STYRAX FERRUGINEUS* NEDD & MART. (LARANJINHA-DO-CERRADO)**

Autores: Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho^{1,A}, Mariana Chaves Santos¹, Wendel Cruvinel de Sousa¹, Carlos Frederico de Souza Castro¹

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil.

Informações do Artigo

Palavras chaves: *Styra*, Hemólise, Atividade antioxidante, Prospecção fitoquímica, *Styracaceae*.

Resumo

A espécie *Styrax ferrugineus* é facilmente encontrada em ambiente de Cerrado brasileiro, apresentando belas flores aromáticas. O estudo objetivou-se avaliar as características físico-químicas, fitoquímicas e bioativas do extrato floral hidroetanólico de *S. ferrugineus*. As flores foram coletadas e o extrato hidroetanólico 70% produzido por maceração. Foram realizados os seguintes ensaios para rendimento de extrato (%), massa seca (%), teor de umidade (%), pH, sólidos totais (%), índice de refração n_D , densidade relativa $g\ mL^{-1}$, flavonoides totais $mg\ 100\ g^{-1}$, varredura em UV-Vis entre 900 a 400 nm, fitoquímica qualitativa, cromatografia em camada delgada, atividade antioxidante na redução do DPPH, conteúdo de fenólicos totais, determinação do comprimento de ondas crítico entre 400 a 290 nm e atividade hemolítica (%). O rendimento de extrato foi de 10,43%, massa seca de 18,45%, teor de umidade de 81,55%, pH de 7,22, sólidos totais com 1,96%, índice de refração de 1,3721 n_D , densidade relativa com 0,8406 $g\ mL^{-1}$, flavonoides totais de 186,78 $mg\ 100\ g^{-1}$, o extrato apresentou importantes classes fitoquímicas, vários Rfs pela CCD, atividade antioxidante com CI_{50} de 22,74 $\mu g\ mL^{-1}$, conteúdo de fenólicos totais de 256,31 $mg\ EAG\ 100\ g^{-1}$, extrato com fotoproteção para raios UVB e atividade hemolítica entre 62,07 a 15,40%. O extrato floral hidroetanólico de *S. ferrugineus* apresentou importantes resultados tornando-o um forte candidato para o desenvolvimento de novas pesquisas na identificação dos compostos e para outros ensaios biológicos.

^AAutor correspondente:

Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho – E-mail: – astronomoamadorgoias@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3443-4205>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.108> - Artigo recebido em: 26 de julho 2020 ; aceito em 11 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Keywords: *Styrax*, Hemolysis, Antioxidant activity, Phytochemical prospecting, *Styracaceae*.

Abstract

The species *Styrax ferrugineus* is easily found in a Brazilian Cerrado environment, presenting beautiful aromatic flowers. The study aimed to evaluate the physicochemical, phytochemical and bioactive characteristics of the hydroethanolic floral extract of *S. ferrugineus*. The flowers bloom collected and the hydroethanolic extract 70% produced by maceration. The following tests were performed for extract yield (%), dry mass (%), moisture content (%), pH, total solids (%), refractive index n_D , relative density $g\ mL^{-1}$, total flavonoids $mg\ 100\ g^{-1}$, UV-Viz scanning between 900 to 400 nm, qualitative phytochemistry, thin-layer chromatography, antioxidant activity in the reduction of DPPH, total phenolic content, determination of critical wavelengths between 400 to 290 nm and hemolytic activity (%). The extract yield was 10.43%, dry mass 18.45%, moisture content 81.55%, pH 7.22, total solids 1.96%, refractive index 1.3721 n_D , relative density with 0.8406 $g\ mL^{-1}$, total flavonoids of 186.78 $mg\ 100\ g^{-1}$, the extract showed important phytochemical classes, several Rfs by CCD, antioxidant activity with IC_{50} of 22.74 $\mu g\ mL^{-1}$, content of total phenolics of 256.31 $mg\ GAE\ 100\ g^{-1}$, extract with photoprotection for UVB rays and hemolytic activity between 62.07 to 15.40%. The hydroethanolic floral extract of *S. ferrugineus* showed important results, making its a strong candidate for the development of new research in the identification of compounds and for other biological tests.

Introdução

A família *Styracaceae*, é constituída por pequenas árvores e arbustos, nativos de regiões tropicais e subtropicais. O gênero *Styrax* é um dos representantes desta família, sendo composto por 80 espécies, que apresenta característica entre as espécies, produzindo material resinoso, que é secretado naturalmente pelas cascas dos galhos e tronco [1]. A resina apresenta princípios ativos sendo utilizada na medicina tradicional para tratar e curar processos inflamatórios. Além disso, estudos relataram que em diversas espécies da família *Styracaceae* apresentam como fontes expressivas os compostos arilpropanóides e triterpenóides [2]. Outras espécies como *Styrax ramirezii* apresentou em bioensaios importante atividade antioxidante e anti-inflamatória, além disso, foram isolados os seguintes compostos do fruto, egonol e homoeonol [3].

Styrax ferrugineus conhecida por "laranjinho-do-cerrado ou flor de laranjeira-do-cerrado", pertence ao gênero *Styrax*, habitando áreas de Cerrado com fitofisionomia Cerrado ralo, rupestre e ripário, apresentando em geral arbustos de médio porte, sendo endêmica do domínio Cerrado. Esta espécie apresenta floração anual entre os meses de maio a agosto, constituídas de flores aromáticas que assemelham ao aroma característico das flores de laranja (*Citrus* sp.) [4,5].

Existem na literatura trabalhos avaliando o extrato foliar de *S. ferrugineus* com ação antifúngica para cepas de *Candida albicans*, *Cladosporium cladosporioides* e *Staphylococcus aureus* [2]. Os frutos de *S. ferrugineus* foram caracterizados quanto aos compostos onde foram relatados a presença de homoeconol, egonol, demetoxi egonol-2-metilbutanoato, egonol gentiobiosídeo, demetoxi egonol, demetoxi homoeconol e egonol-2-metilbutanoato, ainda neste estudo, ensaios em culturas de células XTT e na avaliação da redução do radical DPPH, o extrato dos frutos apresentou considerável redução, no entanto, não houve eficiência na redução de células cancerígenas em culturas de HeLa, MO59J e MC-7 [6].

Entretanto, ainda pouco se conhece sobre os compostos do metabolismo secundário, e inexistem estudos avaliando o órgão floral de *S. ferrugineus* [6,7,8,9]. Com isso, este estudo teve por objetivo, avaliar o extrato floral hidroetanólico 70% de *S. ferrugineus*, quanto às características físico-químicas, fitoquímicas e bioativas.

Material e Métodos

As flores de *S. ferrugineus* foram coletadas pela manhã entre as 6-9 h em uma área de serra apresentando Cerrado ripário, no município de Rio Verde, Goiás, Brasil com a seguinte coordenada geográfica. A espécie foi identificada por Flávio Matoso, uma excisata foi herborizada e depositada no Herbário do Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde, com o seguinte registro Voucher HRV: 1056.

Produção do extrato hidroetanólico

O extrato bruto hidroetanólico floral foi obtido via turbolise na proporção de 100 g *in natura* de flores para 200 mL de uma solução hidroetanólica 70% (v/v). O extrato permaneceu em frasco âmbar em repouso na geladeira por 72 horas a 4 °C, sem a presença de luz. Após este período, o extrato foi transferido para um frasco *Erlenmeyer* (Laborglas) 500 mL, e submetido a ondas de ultra-som, em banho de ultra-som (Eco-Sonics, Mod. Q3,0/40A), por 30 minutos em local ao abrigo da luz. O extrato foi novamente transferido para o frasco âmbar e armazenado na geladeira a 4 °C por 24 horas. Em seguida, o extrato bruto foi filtrado em papel de filtro qualitativo faixa azul (Unifil C42). O sobrenadante foi concentrado em rotaevaporador rotativo a pressão negativa (Fisatom, Mod. 801), até evaporação completa do álcool etanol. Em seguida, foi congelado a -10 °C e posteriormente liofilizado (Liotop, Mod. L101). O extrato em pó foi armazenado em frasco de vidro cor âmbar, identificado e mantido em geladeira a 4 °C até análises conforme descrito por Oliveira et al. [10].

Análises físico-químicas

O rendimento de extrato seco bruto foi calculado conforme descrito por Alves et al. [11]. Calculado a partir da relação da massa de extrato seco por massa da droga vegetal expresso em percentagem conforme equação 1. $\text{Rend (\%)} = (\text{g Ext Sec} / \text{Drog Veg}) * 100$ Eq.(1) Onde g Ext Sec = (g) do extrato seco, g Drog Veg = (g) droga vegetal.

Para determinação da massa seca e da umidade, foi utilizada 150 g de flores e capítulos florais. A umidade foi determinada gravimetricamente conforme descrito por Franzen et al. [12], através da diferença de massa em estufa com circulação de ar forçada (Thoth, Mod. 510) a 105 °C até massa constante, e a massa seca total foi determinada pela diferença do valor de umidade da amostra integral.

A avaliação organoléptica (cor e aroma) e físico-química para sólidos totais e índice de refração (Hanna Instruments, Mod.

HI96800), foi avaliada conforme descrito por Domínguez et al. [13]. O pH foi determinado através de um pHmetro digital de bancada (Lucadena, Mod. 210-P), com uma alíquota de 50 mL de extrato bruto. A densidade relativa foi determinada utilizando picnômetro de 1 mL, conforme descrito por Alarcón et al. [14]. O resultado foi expresso em g mL^{-1} a 20 °C. O conteúdo de flavonoides totais foi determinado segundo metodologia de Gonçalves et al. [15]. Uma alíquota de 0,5 g de flores foram adicionadas em uma solução extratora de etanol (95%) acidificada com ácido clorídrico 1,5 N (85:15) em um balão volumétrico de 25 mL. Após repouso de 24 h. ao abrigo de luz, procedeu-se a filtração e em seguida leitura da absorbância em espectrofotômetro UV-Vis a 734 nm. Para o cálculo do conteúdo de flavonoides totais, utilizou-se a equação 2. $\text{Flavonoides mg } 100 \text{ g}^{-1} = (A \times \text{FD}/76,6)$ Eq. (2) Uma varredura foi realizada entre os comprimentos de ondas 400 a 900 nm em espectrofotômetro UV-Vis (Bel Photonics, Mod. M-51) por absorbância utilizando cubeta de quartzo com campo de 1 cm a partir do extrato bruto 1 mL, afim de descrever as possíveis

classes metabólicas presentes conforme descrito por García et al. [16], e Menezes Filho et al. [17].

Prospecção fitoquímica

Foram realizadas análises colorimétricas e de precipitação para as classes de compostos fenólicos, açúcares redutores, não redutores, taninos, flavonoides, antraquinonas, cumarinas, ácidos orgânicos, catequinas, esteroides e triterpenos, saponinas espumígena e hemolítica, glicosídeos cardiotônicos, duplas olefínicas, benzaquinonas, naftaquinonas e fenantraquinonas, alcaloides e depsídeos e depsídonas conforme descrito por Menezes Filho e Castro [18], glicosídeos cianogênicos, conforme descrito por Rodrigues et al. [19], polissacarídeos, purinas, resinas e sesquiterpenolactonas conforme descrito por Simões e De Almeida [20].

O índice de oxidação foi determinado em segundos (seg.) conforme descrito por Menezes Filho et al. [21]. Em béquer de 100 mL, foi pipetado cerca de 3 mL do extrato metanólico 70% e adicionou-se 48 mL de água destilada, sob agitação constante. Em tubo de ensaio de 25 mL, uma alíquota de 0,5 mL foi diluída, com 0,5 mL de água destilada e 1 mL de uma solução aquosa de ácido sulfúrico 20% (P.A – ACS) (m/v). O tubo de ensaio foi agitado em Vortex por 1 minuto, logo em seguida, o tubo foi mergulhado em um banho de gelo resfriado a -8 °C. Cerca de 50 μL de uma solução aquosa de KMnO_4 (P.A – ACS) 0,1 N (p/v) foi acrescentado no tubo e homogeneizado manualmente, e cronometrou-se o tempo até o desaparecimento da cor vermelha contra fundo branco.

Os resultados foram comparados com o grupo controle (branco). Para a intensidade da reação foi utilizado teste de cruces (+) fraco positivo, (++) moderado positivo e (+++) fortemente positivo, e (-) negativo [10]. Para o teste de hemólise em tecido hematopoiético humano a 5%, foi utilizado suspensão de hemácias em solução aquosa salina a 0,85%. As imagens microscópicas foram geradas em microscópio óptico (Global Optics, Mod. NO215B) com objetivas planacromática 4, 10 e 40 X, e câmera acoplada ao microscópio (GX) Full HD 30 FPS. Uma alíquota de 20 $\mu\text{L mL}^{-1}$ foi adicionado a 150 $\mu\text{L mL}^{-1}$ do concentrado de hemácias a 5%. O tempo foi avaliado em 5 e 10 minutos. Como controle negativo foi utilizado solução de hemácias a 5% e solução hidroetanólica 70%. A caracterização do extrato hidroetanólico floral foi realizada por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placa cromatográfica (DC-Fertigfolien Alugran® Xtra SIL G/UV₂₅₄), em tiras com as seguintes dimensões (2 cm x 10 cm). Foram utilizadas as seguintes fases móveis: acetona, clorofórmio, acetato de etila, e a combinação entre clorofórmio/acetato de etila, e como soluções reveladoras: vanilina sulfúrica, luz ultravioleta comprimento de ondas curto e longo UV (254 nm e 365 nm), cloreto férrico, ácido crômico, vapor de Iodo, solução aquosa de permanganato de potássio, verde de bromocresol e difenilamina ácida. O fator de retenção (R_fs) foi determinado utilizando uma régua milimétrica, conforme descrito por Alves et al. [11]. Os açúcares redutores e não redutores, foram identificados utilizando padrões de glicose, frutose, xilose, dextrina e sacarose a 1% e revelados com solução de difenilamina sulfúrica 1% (m/v) conforme descrito por Silva et al. [22].

Atividade antioxidante na redução do DPPH e determinação dos compostos fenólicos totais

O conteúdo de compostos fenólicos totais foi quantificado através do método colorimétrico utilizando reagente *Folin-Ciocalteu* e espectrofotometria UV-Vis no comprimento de ondas em 725 nm. A extração dos compostos fenólicos foi realizada utilizando uma solução aquosa de etanol 70%. Os resultados foram expressos em mg equivalentes de ácido gálico (EAG) por 100 g^{-1} em base de flores *in natura*, conforme descrito por Gonçalves et al. [15], e Menezes Filho e Castro [18].

Avaliação do comprimento de onda crítico

O extrato hidroetanólico floral foi avaliado a partir da diluição inicial de 50 mg L^{-1} em etanol 99% (LS Chemicals, P.A – ACS, pureza 99,5%). Para varredura, foi utilizado cubeta de quartzo de campo único de 1 cm, e espectrofotômetro UV-Vis (Belphotonics, Mod. M51), entre os comprimentos de ondas de λ 290 a 400 nm, verificando a absorção na região do ultravioleta (UVA e UVB). Como branco instrumental, foi utilizado etanol 99% [23].

Atividade hemolítica

A determinação da atividade hemolítica seguiu conforme descrito por Ramos et al. [24]. Em três tubos Falcon cônicos (Sarstedt) de 50 mL, foram acrescentados com 5 mL de solução fisiológica de NaCl na concentração 0,9% (m/v) (Arboreto) e três tubos Falcon cônicos como controle positivo contendo água destilada e sangue. O ensaio foi realizado nas seguintes concentrações 50; 100; 150; 250; 500; 750; 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de extrato hidroetanólico floral 70% de *S. ferrugineus* em balão volumétrico de 25 mL (Laborglas). As

amostras foram incubadas em temperatura de 25 °C em banho ultratermostatizado (Solab, Mod. SL 152-I) por 15 min. Em seguida, as amostras foram centrifugadas (Solab, Mod. SL-700) a 3000 RPM durante 20 minutos. Em seguida, o sobrenadante foi analisado em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de ondas em 540 nm em absorbância, utilizando cubeta de quartzo com campo óptico de 1 mm. O percentual hemolítico foi determinado com o Abs do controle positivo como 100%. O percentual hemolítico foi determinado conforme equação 3, proposta por Dacie et al. [25]. %Hem. = $(\text{Abs}_{\text{amostra}}) * 100 / (\text{Abs}_{\text{controle}})$ Eq. (3)

Análise estatística

Todos os ensaios foram realizados em triplicata, seguidos de ± desvio padrão. Para avaliação estatística, foi empregado teste de Tukey para determinação da diferença ($p \leq 0,05$). Foi utilizado o programa estatístico PAST 3 (versão gratuita, junho, 2020, 4.03). Para o teste de porcentagem hemolítica, os dados foram tratados pelo Microsoft Excel (versão paga, 2010). Para a varredura em espectrofotometria, foi utilizado o programa Origin (versão 8, OriginLab).

Resultados e Discussão

A seguir está apresentada a chave de identificação da espécie *S. ferrugineus*, conforme descrito por Loeuille et al. [26].

1. Estames 5; pétalas 2,5-5,6 mm compr.; plantas ginodióicas (mas flores femininas esparsas).
2. Indumento na face abaxial das folhas heterogêneo: pequenos tricomas estrelados formando uma camada alvo-acinzentada e tricomas estrelados maiores normalmente ferrugíneos distribuídos ao longo das nervuras de maior calibre.....3. *S. maninul*
- 2'. Indumento na face abaxial das folhas homogêneo: tricomas estrelados uniformes formando indumento cinéreo a verde-claros, às vezes ferrugíneo *in sicco*.....5. *S. pedicellatus*
- 1'. Estames 10; pétalas 6,5-19 mm compr.; plantas hermafroditas.
3. Cálice castanho a castanho-escuro, esparsamente estrelado-anoso ou pubescente.
4. Pecíolo 3-10 mm compr.; cálice com menos que 5 mm larg., não estriado na parte proximal, com indumento pobre em tricomas ferrugíneos.....6. *S. rotundatus*
- 4'. Pecíolo 12-24 mm compr.; cálice com mais que 5 mm larg., estriado na parte proximal, com indumento rico em tricomas ferrugíneos.....4. *S. martii*
- 3'. Cálice amarelado a esverdeado-cinza tomentoso, às vezes densamente fulvo-estrelado.
5. Indumento da face abaxial das folhas canescente, tricomas estrelados com raios menores que 0,5 mm compr.; nervuras quartenárias não proeminentes e pouco visíveis cobertas pelo indumento; cálice 4,2-4,8 mm compr.; pétalas 1-1,4 mm compr.; planta de borda de mata.....1. *S. camporum*
- 5'. Indumento da face abaxial das folhas castanho, tricomas estrelados com raios maiores que 0,5 mm compr.; nervuras quaternárias proeminentes e, geralmente, não cobertas pelo indumento; cálice 2,7-4,5 mm compr.; pétalas 1,3-1,9 cm compr.; planta de cerrado ou campo rupestre.....2. *S. ferrugineus*

Os resultados apresentados neste estudo são inéditos para a espécie *Styrax ferrugineus* avaliando o extrato hidroetanólico do órgão floral, onde fornecerão dados a partir da pesquisa básica para novos experimentos avaliando esta espécie vegetal tão pouco estudada.

O período de floração para o material coletado neste estudo para a região Sudoeste, município de Rio Verde, Goiás, foi entre maio a julho de 2020 para o domínio Cerrado. Loeuille et al. [26], apresentam para *S. ferrugineus* ampla distribuição nos Cerrados e campos rupestres do Paraná até Espírito do Santo e Minas Gerais, pelo Brasil Central até os territórios da Bolívia e Paraguai. Conforme Saraiva et al. [27], a espécie floresce entre maio e agosto em uma área de Cerrado localizado em Corumbataí, estado de São Paulo, Brasil. No entanto os pesquisadores observaram floração na serra do Cipó nos meses de janeiro a junho. Nos estudos de Silva et al. [28], os pesquisadores avaliaram os frutos de *S. ferrugineus*, com época de coleta no mês de outubro de 2012, em duas áreas nos municípios de Santa Cecília e Patrocínio Paulista, São Paulo, Brasil. Sugerido que, o período de floração antecede os meses de agosto a setembro para áreas de bioma de Mata Atlântica.

Na Figura 1, está apresentado o extrato bruto floral hidroetanólico após filtração de *S. ferrugineus*.



Figura 1. Extrato hidroetanólico bruto das flores de *Styrax ferrugineus*. Fonte: Autores, 2020.

O extrato floral de *S. ferrugineus* apresentou coloração visual esverdeado, cristalino, homogêneo, translúcido e aromático adocicado (Figura 1).

Na **Tabela 1**, estão apresentados os resultados dos ensaios físico-químicos para o extrato das flores de *S. ferrugineus* coletadas em Rio Verde, Goiás, Brasil em 2020.

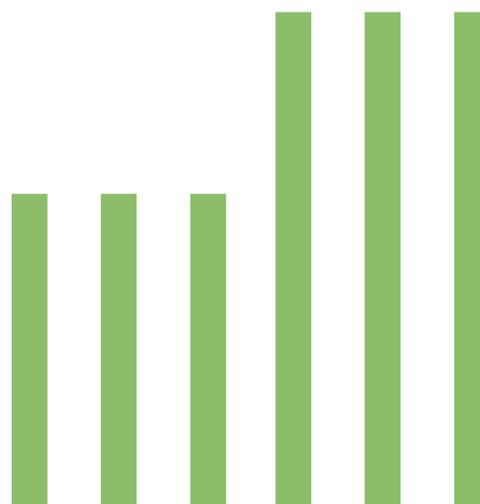


Tabela 1. Parâmetros físico-químicos do extrato hidroetanólico floral de *Styrax ferrugineus*. Fonte: Autores, 2020.

Parâmetros	Resultados*
Rendimento de extrato (%)	10,43 ± 0,18
Massa seca total (%)	18,45 ± 0,19
Teor de umidade (TU%)	81,55 ± 0,16
pH	7,22 ± 0,02
Sólidos totais (ST%)	1,96 ± 0,09
Índice de refração (n_D)	1,3721 ± 0,14
Densidade relativa (g mL ⁻¹) 20 °C	0,8406 ± 0,00
Flavonoides totais (mg 100 g ⁻¹)	186,78 ± 0,21

*Todos os ensaios foram realizados em triplicata seguido de \pm desvio padrão. Fonte: Autores, 2020.

O rendimento de extrato apresentou bom rendimento de 10%, com massa seca de 18% e teor de umidade de 81%. O pH do extrato bruto *in natura* foi de 7,22, com sólidos totais de 1%, índice de refração de 1,37 n_D , densidade relativa de 0,84 g mL⁻¹ e conteúdo de flavonoides totais de 186 mg 100 g⁻¹ para o extrato floral de *S. ferrugineus* (Tabela 1).

Na **Tabela 2**, estão apresentados os resultados das análises das inúmeras classes fitoquímicas a partir do metabolismo secundário do extrato floral de *S. ferrugineus*.

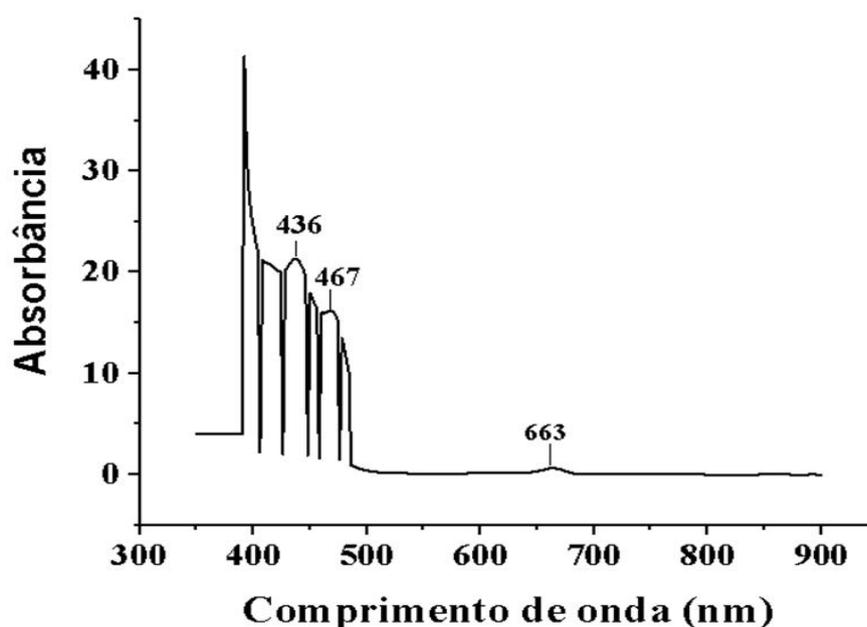


Figura 2. Análise espectrofotométrica UV-Vis do extrato floral hidroetanólico 70% de *Styrax ferrugineus* entre 900 a 400 nm em absorbância. Fonte: Autores, 2020.

No espectrograma de varredura em UV-Vis (Figura 2), observam-se três resultados nas bandas 436, 467 e 663 nm para o extrato hidroetanólico floral de *S. ferrugineus*. Nas bandas de 436

e 467 nm possivelmente são caracterizadas por absorções para a classe fitoquímica que corresponde aos flavonoides ou carotenoides (β -caroteno) [29,30,31]. Em 663 nm região do vermelho, devido às transições eletrônicas de porfirinas, pois apresentam forte absorção nas regiões do espectro eletromagnético para azul (próximo a 400 nm) e no vermelho (próximo a 700 nm) fazem com que sejam absorvidas e observadas em bandas características da região verde do espectro, provavelmente pode estar relacionado à absorção de clorofila (a/b), entre 600 a 700 nm [29,32].

A solução hidroetanólica 70% demonstrou ser eficiente para extração das classes dos flavonoides, carotenoides e clorofilas no extrato floral de *S. ferrugineus*. Bernardi et al. [29], complementa que, os carotenoides hidrocarbonetos são geralmente hidrofóbicos e as xantofilas carotenoides oxigenados possuem baixa polaridade, enquanto que solventes com maior polaridade apresentam melhores resultados de extração para clorofilas.

Na **Tabela 2**, estão apresentados os resultados qualitativos para a prospecção fitoquímica do extrato floral hidroetanólico 70% de *S. ferrugineus*.

Tabela 2. Prospecção fitoquímica do extrato hidroetanólico flora de *Styrax ferrugineus*.
Fonte: Autores, 2020.

e depsidonas, esteróides e triterpenóides, flavonóis, xantonas e eficiente tempo de oxidação.

De acordo com Silva et al. [28], são descritos poucos estudos para *S. ferrugineus*, sendo o conhecimento desta espécie bem restrito quanto as suas atividades biológicas e constituição fitoquímica. Entre comunidades indígenas brasileiras, *S. ferrugineus* é utilizada no tratamento de processos gastrointestinais e em picos febris de patologias não identificadas [33,34]. É descrito a presença de resina secretada das cascas do caule, sendo alternativa quando empregada a resina de benjoim com ações antiinflamatórias [28,35,36].

Nos estudos de Silva et al. [28], os pesquisadores avaliaram os extratos aceto etílico e metanólico do fruto de *S. ferrugineus* por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), onde conseguiram identificar os seguintes compostos fitoquímicos: homoeogonol (1), egonol (2), 7-demetoxi egonol-2-metilbutanoato (3), egonol gentiobiosídeo (4), acetato de homoeogonol (1a), acetato de egonol (2a), demetoxi egonol (5), demetoxi homoeogonol (6), egonol-2-metilbutanoato (7). Alguns destes compostos fitoquímicos apresentam importante ação citotóxica, como demonstrado por De Oliveira et al. [37], onde homoeogonol (1) e egonol (2) apresentaram atividade para células normais humana (GM07492A), melanoma murino (B16F10), adenocarcinoma cervical humano (HeLa), carcinoma hepatocelular de fígado humano (HepG2), adenocarcinoma mamário humano (MCF-7) e glioblastoma humano (M059J). Luís et al. [38], testaram o extrato foliar

Classes	Resultados
Glicosídeos cardíacos	+++
Glicosídeos cianogênicos	+
Alcaloides	++
Ácidos orgânicos	++
Açúcares redutores	++
Açúcares não redutores	+++
Cumarinas	+
Saponinas espumídicas	++
Saponinas hemolíticas	++
Polisacáridos	-
Fenóis	+++
Taninos	Verde
Flavonoides	+++
Purinas	+++
Resinas	-
Catequinas	+++
Auronas e Chalconas	-
Depsídeos e depsidonas	+++
Heterosídeos cianogenéticos	+
Benzoquinonas, naftaquinonas e fenantraquinonas	++
Antraquinonas	-
Esteróides e triterpenóides	+++
Sesquiterpenolactonas	-
Proteínas e aminoácidos	-
Leucoantocianidinas	-
Antocianidinas	-
Flavonóis	+++
Flavanonas	-
Flavanonóis	-
Xantonas	+++
Dupla olefínicas	++
Azulenos	-
Tempo de oxidação	5 seg.*

Todos os ensaios foram realizados em triplicata e comparados ao padrão do extrato *in natura*. Verde = positivo para taninos condensados ou catéquicos. *Sob homogeneização. Fonte: Autores, 2020.

Observam-se na **Tabela 2**, várias classes de compostos fitoquímicos de grande interesse farmacêutico, biotecnológico e agrícola como glicosídeos cardíacos, açúcares não redutores, fenólicos, taninos condensados ou catéquicos, flavonoides, purinas, catequinas, depsídeos

diclorometânico de *S. ferrugineus*, onde encontraram atividade de inibição antifúngica para *Aspergillus* sp. e para *Penicillium* sp. em uma concentração de 300 ppm. Braguine et al. [35], avaliaram os extratos das espécies *Styrax camporum* e *S. pohlii* coletadas no Cerrado brasileiro no município de Luis Antônio, em São Paulo, onde separaram os compostos caempferol-3-O-(2",4"-di-O-(E)-p-coumaroil)- β -_D-glucopiranosídeo (1), caempferol-3-O-(2",6"-di-O-(E)-p-coumaroil)- β -_D-glucopiranosídeo (2), quercetina (3) e caempferol (4) por CLAE, onde os compostos (2) e (4) apresentaram ação antiesquistossomida em adultos *in vitro* de *Schistosoma mansoni*. Já Pauletti et al. [39], afirmaram em estudo que os compostos flavonólicos *nor*-lignina 5-(3"-hidroxipropil)-7-metoxi-2-(3',4'-metil-enedioxifenil)benzofurano (1) e 5-(3"-hidroxipropil)-7-metoxi-2-(3',4'-dimetoxifenil) benzofurano (2) apresentam

atividade antifúngica para cepas de *Candidas*, *C. albicans*, *Cladosporium cladosporioides* e *Staphylococcus aureus*, e os compostos 5-[3"-(β -_D-glucopiranosiloxi)propil]-7-metoxi-2-(3',4'-metilenedioxifenil)benzofurano (3) e lignina álcool hidrodehidrodiconiferil (5), inibem a ação de *S. aureus* e *C. albicans*.

Na **Tabela 3**, estão apresentados os ensaios a partir do pH para determinação das classes fitoquímicas que reagem conforme a variação do pH do meio.

Tabela 3. Determinação por classe de flavonoides para o extrato hidroetanólico floral de *Styrax ferrugineus*. Fonte: Autores, 2020.

Classes	pH 3	pH 8,5	pH 11
Antocianinas e antocianidinas	-	-	-
Flavonas, flavonóis e xantonas	-	-	+++
Chalconas e auronas	-	-	-
Flavanonóis	-	-	-

Todos os ensaios foram realizados em triplicata e comparados ao padrão do extrato *in natura*. Fonte: Autores, 2020.

Observa-se na **Tabela 3**, a presença pelo teste de variação de pH onde ocorre reação colorimétrica fortemente positiva, conforme teste de cruces para a presença qualitativa de Flavonas, flavonóis e xantonas a partir do extrato bruto floral de *S. ferrugineus*. Várias destas classes de compostos fitoquímicos como flavonas, flavonóis e xantonas, dentre outras, apresentam absorção na região do ultravioleta, sendo esta, uma importante característica no desenvolvimento de cremes e loções fotoprotetoras [30].

Na Tabela 4, estão descritos os resultados colorimétricos para as classes de leucoantocianidinas, catequinas e flavanonas a partir do extrato bruto floral de *S. ferrugineus*.

Tabela 4. Determinação por classes de Leucoantocianidinas, catequinas e flavanonas no extrato hidroetanólico floral de *Styrax ferrugineus*. Fonte: Autores, 2020.

Classes	pH Ácido	pH Alcalino
Leucoantocianidinas	-	-
Catequinas	+++	-
Flavanonas	-	-

Todos os ensaios foram realizados em triplicata e comparados ao padrão do extrato *in natura*. Fonte: Autores, 2020.

Observa-se na **Tabela 4**, apenas a presença fortemente positiva para a classe de catequinas. O resultado para este ensaio corrobora com o resultado obtido utilizando outra metodologia para identificação qualitativa de catequinas observada na (Tabela 2), onde apresentou a

mesma intensidade de reação. As catequinas apresentam atividade fotoprotetora com moléculas reativas que são absorvidas na região do ultravioleta [30].

Na **Tabela 5**, estão apresentados os resultados da cromatografia em camada delgada CCD para o extrato floral de *S. ferrugineus*.

Tabela 5. Análise por cromatografia em camada delgada CCD para o extrato floral hidroetanólico de *Styrax ferrugineus*. Fonte: Autores, 2020.

Eluentes	1	2	3	4	5	6	7	8
C₃H₆O	0,75	0,70	0,80	0,70	0,65	0,80	0,70	0,60
	0,45	0,35	0,70	0,65	0,35	0,50	0,45	0,59
		0,15	0,67	0,50		0,35	0,23	0,55
			0,58	0,35		0,20		0,40
			0,50	0,30				0,33
			0,40	0,20				0,19
			0,31					
CHCl₃	nd*	0,14	0,63	0,14	0,83	0,50	0,67	0,21
			0,24		0,13	0,40	0,20	0,18
			0,18			0,14		0,14
			0,15					
C₄H₈O₂/CHCl₃	0,74	0,48	0,80	0,40	0,65	0,65	nd*	0,15**
			0,73		0,40	0,40		
			0,43		0,15	0,15		
			0,15					

1 = UV₂₅₄ nm. 2 = UV₃₆₅ nm. 3 = Solução aquosa de vanilina sulfúrica. 4 = Solução aquosa de cloreto férrico. 5 = Vapor de Iodo. 6 = Solução aquosa de permanganato de potássio. 7 = Solução aquosa de verde de bromocresol. 8 = Solução de ácido crômico. nd* = não determinado. ** Aquecimento a 80 °C. Fonte: Autores, 2020.

A seguinte sequência elotrópica para os três eluentes apresentou maior número de Rfs para acetona com 34 Rfs, seguido de clorofórmio com 16 Rfs e para a mistura acetato de etila e clorofórmio com 14 Rfs observados. O Rfs 0,15 para a mistura acetato de etila e clorofórmio (1:1) foram identificados somente após aquecimento a 80 °C por 5 minutos para o revelador ácido crômico. Grande quantidade de Rfs observados apresentaram altos valores em mm, conformando que possuem maior quantidade de compostos apolares no extrato floral de *S. ferrugineus*.

Os reveladores, luz UV₂₅₄ nm revela compostos fitoquímicos que absorvem a luz, geralmente são substâncias conjugadas e presentes em sistemas aromáticos; para a luz UV₃₆₅ nm, os compostos com fluorescência natural são revelados naturalmente; para solução de vanilina sulfúrica é especialmente sensível à presença de álcoois e terpenóides; para o complexo cloreto férrico, o Fe⁺³ complexa com algumas classes de compostos evidenciando a presença de fenóis e compostos enolizáveis; os vapores de I₂ se ligam com estruturas de aminoácidos, indóis, alcalóides, esteróides, purinas e lipídios complexando e revelando a placa de CCD com coloração marrom escura; a solução reveladora de permanganato de potássio mancha facilmente compostos oxidáveis, olefinas, alcinos e aromáticos; o verde de bromocresol mostra compostos de ácidos orgânicos; e para substâncias difíceis são observadas facilmente com a solução de ácido crômico, conforme descrito por Sherma; Fried, [40] e De Moraes et al. [41]. O ensaio para açúcares em CCD apresentou resultado positivo para glicose (açúcar redutor) e

sacarose (açúcar não redutor) com Rfs de 0,47 e 0,32 mm, e para os padrões de glicose e sacarose anidra com Rfs de 0,40 e 0,35 mm, respectivamente.

A atividade antioxidante do extrato floral de *S. ferrugineus* apresentou concentração de inibição (CI₅₀) de 22,74 ± 0,21 µg mL⁻¹. Quando comparado ao ácido ascórbico com CI₅₀ de 14,63 µg mL⁻¹, observou-se que o extrato floral apresentou eficiente taxa de redução do radical livre DPPH, entretanto, inferior ao ácido ascórbico como padrão de antioxidante de referência. O conteúdo de compostos fenólicos totais foi de 256,31 ± 0,49 mg EAG 100 g⁻¹ de extrato floral. Silva et al. [28], encontraram atividade antioxidante para o extrato do fruto de *S. ferrugineus*, redução do DPPH de 2,40 µg mL⁻¹.

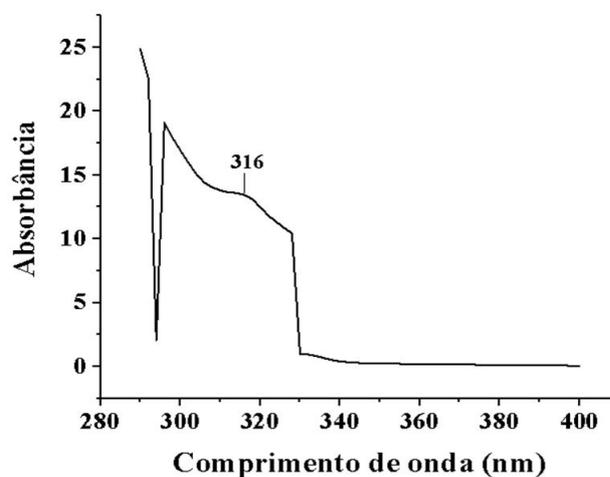


Figura 3. Espectroscopia no UV-Vis na determinação do comprimento de onda crítico UVA e UVB entre os comprimentos de ondas 290 a 400 nm. Fonte: Autores, 2020.

Na **Figura 3**, observa-se no comprimento de onda máximo em 316 nm para o extrato floral de *S. ferrugineus*, sendo este comprimento máximo para o tipo de absorção UVB. Provavelmente corresponde às classes dos

flavonoides e ou carotenoides entre 300 a 550 nm [29,31]. Ferreira et al. [32], sugere que bandas que ocorrem abaixo de 400 nm podem estar relacionadas à presença de α -tocoferol e/ou a alguns ácidos graxos.

Vários filtros solares com formulação sintética apresentam absorções em diferentes comprimentos de ondas. Entre as faixas de 290 a 320 nm são considerados filtros solares UVB e entre 320 a 400 nm são denominados UVA [30]. Goossens e Lepoittevin [42] discutem sobre a mesma relação entre os filtros solares sintéticos para os filtros solares a partir de extratos e óleos extraídos de vegetais. Observe ainda na Figura 3, que o extrato floral de *S. ferrugineus* apresenta atividade fotoprotetora,

onde sua composição possui moléculas com atividade semelhantes aos filtros solares sintéticos [30].

De acordo com Dos Santos e De Souza [43], Pinto et al. [44], e Narayanan et al. [45], o espectro de radiação ultravioleta solar apresenta sérios danos principalmente cutâneos como no fotoenvelhecimento e em tipos de cânceres de pele. O espectro apresenta uma variada ação, com danos actínicos agudos ou crônicos. O espectro UV apresenta subdivisão em três regiões UVA (entre 320 a 400 nm), UVB (entre 290 a 320 nm) e UVC (entre 100 a 290 nm).

Na **Figura 4**, está apresentado o processo hemolítico do extrato bruto floral de *S. ferrugineus* em 5 e 20 minutos de reação.

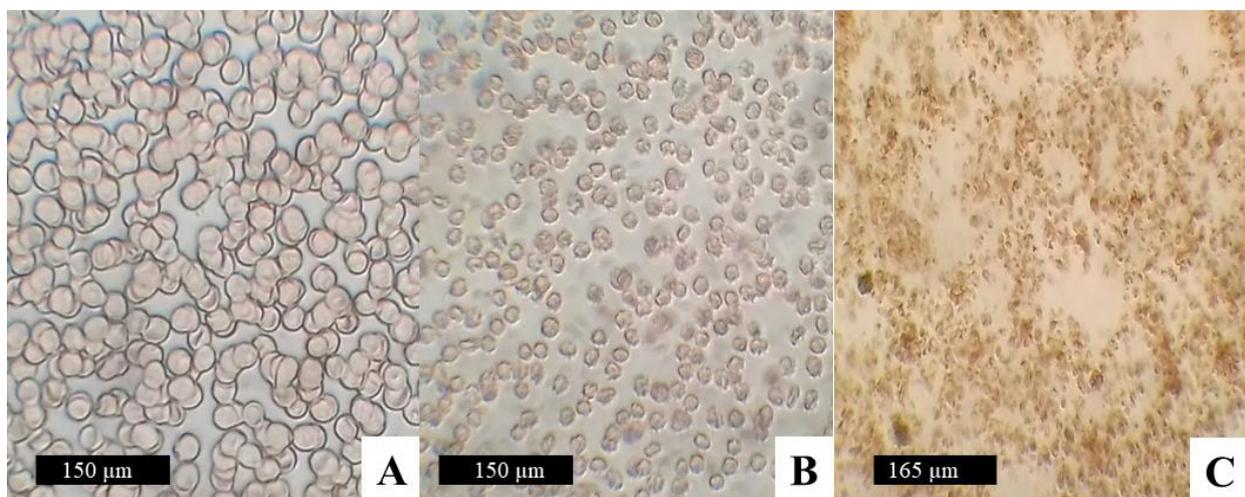


Figura 4. Micrografias óticas no processo de hemólise em concentrado de hemácias 5%. Em (A) hemácias normocíticas, em (B) hemácias início do processo de hemólise em solução do extrato bruto floral de *S. ferrugineus* após 5 minutos e em (C) processo hemolítico completo após 20 minutos. Fonte: Autores, 2020.

Na **Figura 4**, observa-se o tecido hematopoiético com hemácias normocíticas em (A), início da ação hemolítica promovida pelo extrato floral bruto sobre a membrana celular dos glóbulos sanguíneos em (B) com 5 minutos de reação, e em (C) glóbulos sanguíneos completamente destruídos com extravasamento de conteúdo intracelular (hemoglobina) com 20 minutos de reação. Na Figura 5, foi determinada a porcentagem hemolítica sobre diferentes concentrações de extrato floral de *S. ferrugineus*, onde foi possível determinar sua ação através da concentração do extrato *versus* porcentagem de hemólise.

Na **Figura 5**, está apresentado o ensaio hemolítico promovido pelo extrato floral de *S. ferrugineus* em diferentes concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$).

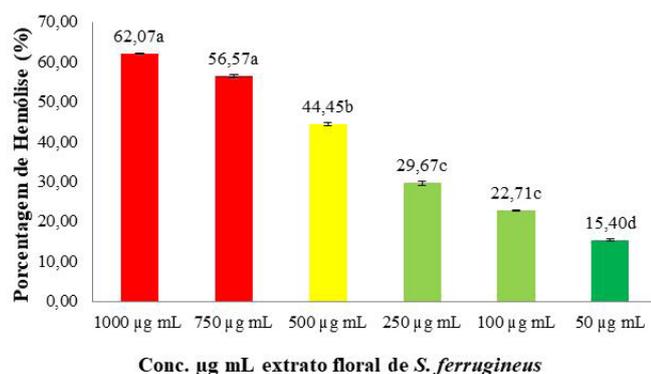


Figura 5. Ensaio de porcentagem de hemólise do extrato floral hidroetanólico 70% de *Styrax ferrugineus*. Cor da barra: vermelho (alta), amarelo (média), verde claro (moderada) e verde escuro (baixa). Médias seguidas pela mesma letra não diferem pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Fonte: Autores, 2020.

Conforme se observa na Figura 5, o extrato hidroetanólico floral apresenta na maior concentração de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ com atividade de 62% considerada alta, entretanto, nas demais concentrações foi observado menor intensidade hemolítica, principalmente na menor concentração de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ com 15%. Entretanto, o extrato demonstrou ser fracamente hemolítico quando comparados a outros estudos.

Devido a falta de dados para comparação destes resultados com o gênero *Styrax*, este estudo comparou com os resultados de outros extratos vegetais, como nos estudos de Ramos et al. [24], onde encontraram percentual de hemólise de 29,31% a 74,43% para a concentração de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ para os extratos hidroetanólicos 80% da casca e das folhas de *Erythrina velutina*. Siqueira et al. [46], encontraram atividade hemolítica de

17,83% para o extrato foliar de *Microgramma vaccinnifolia* para a concentração de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$. Já Sousa et al. [47], os pesquisadores observaram atividade hemolítica de 63,88% na maior concentração usual de $400 \mu\text{g mL}^{-1}$ para o extrato hidroetanólico 70% das cascas do caule de *Ziziphus joazeiro*. Conforme Ramos et al. [24] e Nofiani et al. [48], nos processos hemolíticos acima de 40% são considerados altos, sendo os extratos altamente hemolíticos. Para Ramos et al. [24], Veiga Júnior et al. [49], as plantas medicinais apresentam algum grau de citotoxicidade, sendo um problema de saúde pública, por apresentar diversos efeitos, como automedicação, uso excessivo da droga vegetal e interações com outras drogas. Algumas classes de fitoquímicos como saponinas e terpenos apresentam grau elevado de atividade citotóxica devido à ação tensoativa em interagir com a membrana dos eritrócitos, causando deformação da membrana e extravasamento do conteúdo hemoglobínico [50].

Ainda, Kalaivani et al. [51], complementam que, o ensaio hemolítico é de grande importância para se conhecer o comportamento do extrato vegetal ou de substância sintética quanto ao seu potencial citotóxico na mensuração sobre a lesão na membrana plasmática das células com a formação de poros ou ruptura total.

Conclusão

Este estudo avaliou o extrato hidroetanólico floral de *Styrax ferrugineus* quanto as suas características físico-químicas, fitoquímicas e bioativas, sendo este, o primeiro estudo para o órgão floral desta espécie.

Os resultados obtidos apresentaram o extrato floral rico em compostos fitoquímicos pelos testes qualitativos e por cromatografia em camada delgada, bem como atividade de fotoproteção, antioxidante e citotóxica. Novos estudos deveram ser realizados avaliando quantitativamente os compostos isolados do extrato hidroetanólico floral dentre outras análises *in vitro* quanto as possíveis atividades biológicas e farmacológicas, podendo assim, desenvolver medicamentos e possíveis agentes biológicos de uso agrícola e de biotecnologia.

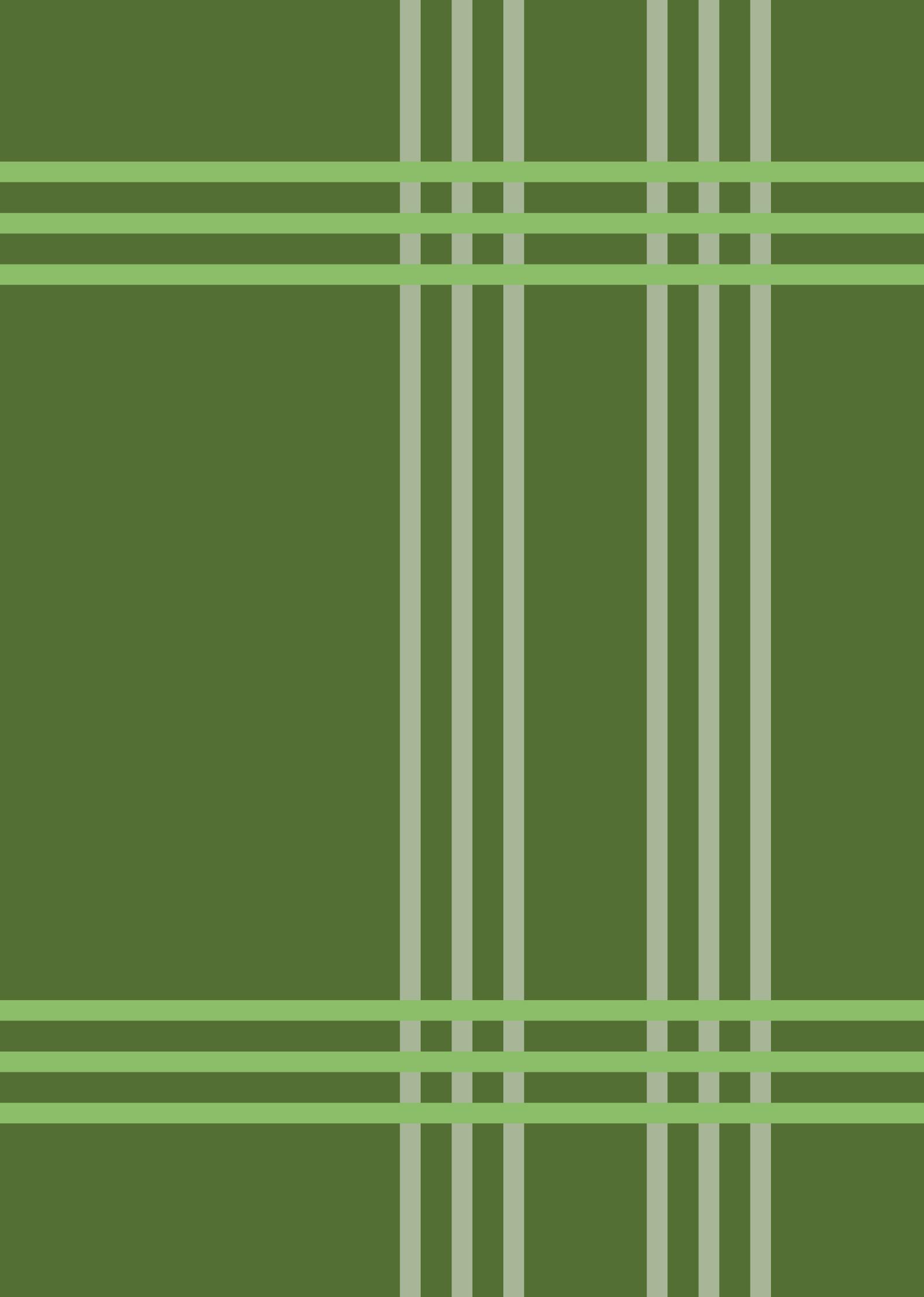
Referências bibliográficas

- [1] FRITSCH PW, CRUZ BC, SIMISON WB, CAMPBELL AJ, HARRIS JK. Early phylogenetic divergence of Gynodioecious species warrants the recognition of subséries in *Styrax* series *Valvatae*. **Systematic Botany**, v. 40, n. 4, p. 1081-1092, 2015.
- [2] PAULETTI PM, ARAÚJO AR, YOUNG MCM, GIESBRECHT AM, BOLZANI VS. nor-Lignans from the leaves of *Styrax ferrugineus* (Styracaceae) with antibacterial and antifungal activity. **Phytochemistry**, v. 55, n. 6, p. 597-601, 2000.
- [3] TIMMERS MA, GUERRERO-MEDINA JL, ESPOSITO D, GRACE MH, PAREDES-LÓPEZ O, GARCÍA-SAUCEDO PA, LILA MA. Characterization of phenolic compounds and antioxidant and anti-inflammatory activities from Mamuyo (*Styrax ramirezii* Greenm.) fruit. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 63, p. 10459-10465, 2015.
- [4] SOUZA MC, HABERMANN G. Non-destructive equation to estimate the leaf area of *Styrax pohlilii* and *Styrax ferrugineus*. **Brazilian Journal of Biology**, v. 74, n. 1, p. 222-225, 2014.
- [5] MARUYAMA PK, CUSTÓDIO LN, OLIVEIRA PE. When hummingbirds are the thieves: visitation effect on the reproduction of Neotropical snowbell *Styrax ferrugineus* Ness & Mart (Styracaceae). **Acta Botanica Brasilica**, v. 26, n. 1, p. 58-64, 2012.
- [6] SILVA TA, POLO EM, HENRIQUE CY, ALVES OJA, NICOLELLA HD, GIMENEZ VMM, et al. *Styrax camporum* and *S. ferrugineus* fruits: norneolignans, antioxidant and cytotoxic activities. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 11, p. 75-80, 2016.
- [7] DE OLIVEIRA PF, FURTADO RA, ACÉSIO NO, LEANDRO LF, MONTANHEIRO G, DE PÁDUA FC, CORRÊA MB, BRAGUINI CG, PAULETTI PM, TAVARES DC. *In vivo* protective activity of *Styrax camporum* hydroalcoholic extract against genotoxicity induced by doxorubicin and methyl methanesulfonate in the micronucleus and comet assays. **Planta Med**, v. 78, p. 1899-1905, 2012.
- [8] BRAGUINI CG, BERTANHA CS, GONÇALVES UO, MAGALHÃES LG, RODRIGUES V, MELLEIRO GIMENEZ VM, GROppo M, SILVA ML, CUNHA WR, JANUÁRIO AH, PAULETTI PM. Schistosomicidal evaluation of flavonoids from two species of *Styrax* against *Schistosoma mansoni* adult worms. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 7, p. 925-929, 2012.

- [9] TELES HL, HEMERLY JP, PAULETTIT PM, PANDOLFI JR, ARAUJOT AR, VALENTINI SR, YOUNG MC, BOLZANI VS, SILVA DH. Cytotoxic lignans from the stems of *Styrax camporum* (Styracaceae). **Natural Product Research**, v. 19, p. 319-323, 2005.
- [10] OLIVEIRA AKM, PEREIRA KCL, MULLER JAI, MATIAS R. Análise fitoquímica e potencial alelopático das cascas de *Pouteria ramiflora* na germinação de alface. **Horticultura Brasileira**, v. 32, p. 41-47, 2014.
- [11] ALVES MM, PEREIRA AMS, PEREIRA OS, FRANÇA SC, BERTONI BW. Caracterização química de tinturas e extratos secos de plantas medicinais do Cerrado por cromatografia em camada delgada. **Scientia Plena**, v. 7, n. 12, p. 9901, 2011.
- [12] FRAZEN FL, FRIES LLM, DE OLIVEIRA MSR, LIDÓRIO HF, MENEGAES JF, LOPES SJ. Teor e rendimento de extratos de flores obtidos por diferentes métodos e períodos de extração. **Acta Iguazu**, v. 7, n. 1, p. 9-21, 2018.
- [13] DOMÍNGUEZ, O. G. P.; PESANTES, K. E. B.; MARTÍNEZ, M. M.; GAITÉN, Y. G. Estudio químico y evaluación biológica del extracto etanólico de *Allium schoenoprasum* L. Regel & Tiling (Cebollín). **Revista Cubana de Farmacia**, v. 52, n. 1, p. e98, 2019.
- [14] ALARCÓN MET, CONDE CG, MÉNDEZ GL. Extracción, caracterización y actividad antioxidante del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* Labill. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 52, n. 1, p. e266, 2019.
- [15] GONÇALVES J, SILVA GCO, CARLOS LA. Compostos bioativos em flores comestíveis. **Perspectivas Online: Biológicas & Saúde**, v. 9, n. 29, p. 11-20, 2019.
- [16] GARCÍA J HG, NARANJO BDC, SALAZAR MTJ, SERNA DMO. Actividad antibacteriana y antifúngica de los extractos de diferente polaridad de *Anacardium occidentale*. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 24, n. 2, p. e677, 2019.
- [17] MENEZES FILHO ACP, SOUSA WC, CASTRO CFS, DE SOUZA LF. Composição química do óleo essencial das flores de *Myrcia guianensis*. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 24, n. 4, p. e892, 2019.
- [18] MENEZES FILHO ACP, CASTRO CFS. Análise fitoquímica preliminar de extratos foliares de Orchidaceas (*Cattleya walkeriana* Gardner.), (*Encyclia linearifolioides* Kraenzl.) e (*Polystachya concreta* (Jacq.) Garay & H. R. Sweet). **Ensaio e Ciências**, v. 23, n. 1, p. 16-23, 2019.
- [19] RODRIGUES IMC, SOUZA FILHO APS, FERREIRA FA. Estudo fitoquímico de *Senna alata* por duas metodologias. **Revista Planta Daninha**, v. 27, n. 3, p. 507-513, 2009.
- [20] SIMÕES RC, DE ALMEIDA SSMS. Estudo fitoquímico de *Bauhinia forficata* (Fabaceae). **Biota Amazônia**, v. 5, n. 1, p. 27-31, 2015.
- [21] MENEZES FILHO ACP, CORDEIRO DA, OLIVEIRA FILHO JG, CASTRO CFS. Biometria do fruto e avaliações físico-química e antioxidante da farinha de calabura. **Revista Agrarian**, v. 13, n. 49, p. 421-431, 2020.
- [22] SILVA RN, MONTEIRO VN, ALCANFOR JD'AX, ASSIS EM, ASQUIERI ER. Comparação de métodos para a determinação de açúcares redutores e totais em mel. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 23, n. 3, p. 337-341, 2003.
- [23] DE SOUSA RG, LIMA ADS, DE LIMA, EN. Incremento da atividade fotoprotetora e antioxidante de cosméticos contendo extratos vegetais da Caatinga. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 3, n. 1. p. 225-230, 2020.
- [24] RAMOS RM, FEITOSA JM, LIMA VS, SANTOS RC, DE OLIVEIRA AM, SOARES LAL, DA SILVA GC. Estudo comparativo da composição fitoquímica, citotoxicidade e potencias antioxidante e fotoprotetora da casca e folha de *Erythrina velutina*. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 33140-33158, 2020.

- [25] DACIE JV, LEWIS SM, CATOVSKY D. Blood cell cytochemistry and supplementary techniques. *Practical Hematology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 120-148, 1975.
- [26] LOEUILLE B, FRITSCH P, PIRANI JR. Flora da serra do Cipó, Minas Gerais: Styracaceae. **Boletim de Botânica da Universidade de São Paulo**, v. 26, n. 2, p. 175-182, 2008.
- [27] SARAIVA LC, CESAR O, MONTEIRO R. Biologia da polinização e sistema de reprodução de *Styrax camporum* Pohl. e *S. ferrugineus* Nees et Mart. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 11, p. 71-80, 1988.
- [28] SILVA TA, POLO EM, HENRIQUE CY, ALVES OJA, NICOLELLA HD, GIMENEZ VMM, ARAÚJO ARB, TAVARES DC, ANDRADE E SILVA ML, CUNHA WR, JANUÁRIO AH, PAULETTI PM. *Styrax camporum* and *S. ferrugineus* fruits: norneolignans, antioxidant and cytotoxic activities. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 11, p. 75-80, 2016.
- [29] BERNARDI F, NICOLINI KP, NICOLINI J. Estudo fitoquímico de *Hydrangea* sp. por meio de métodos clássicos de análise por espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) e cromatografia em coluna e em papel. **Infarma**, v. 29, n. 1, p. 68-80, 2017.
- [30] VIOLANTE IMP, SOUZA IM, VENTURINI CL, RAMALHO AFS, SANTOS RAN, FERRARI M. Avaliação in vitro da atividade fotoprotetora de extratos vegetais do Cerrado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2A, p. 452-457, 2009.
- [31] BOBIN MF, RAYMOND M, MARTINI MC. UVA/UVB absorption properties of natural products. **Cosmetic & Toiletries Journal**, v. 109, p. 63-78, 1994.
- [32] FERREIRA LS, SANTOS MRP, FIGUEIRA LC, NAGATA KMR, REMÉDIOS CMR, SOUSA FF. Caracterização de óleos e resinas vegetais da Amazônia por espectroscopia de absorção. **Scientia Plena**, v. 13, n. 1, p. 012704, 2017.
- [33] LORENZI H. 1982. Árvores Brasileiras. Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora.
- [34] RODRIGUES VEG, DE CARVALHO DA. Florística de plantas medicinais nativas de remanescentes de floresta estacional semidecidual na região do alto Rio Grande, Minas Gerais. **Cerne**, v. 14, p. 93-112, 2008.
- [35] BRAGUINECG, BERTANHA, CS, GONÇALVES UO, MAGALHÃES LG, RODRIGUES V, GIMENEZ VMM, GROppo M, ANDRADE E SILVA ML, CUNHA WR, JANUÁRIO AH, PAULETTI PM. Schistosomicidal evaluation of flavonoids from two species of *Styrax* against *Schistosoma mansoni* adult worms. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 7, p. 925-929, 2012.
- [36] DE ALMEIDA SP, PROENÇA CEB, SANO SM, RIBEIRO JF. Cerrado espécies vegetais úteis. Planaltina: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia. 1998.
- [37] DE OLIVEIRA PF, DAMASCENO JL, BERTANHA CS, ARAÚJO AR, PAULETTI, PM, TAVARES, DC. Study of the cytotoxic activity of *Styrax camporum* extract and its chemical markers, egonol and homoegonol. **Cytotechnology**, v. 68, p. 1597-1602, 2016.
- [38] LUÍS NB, BILÓRIA JS, MASSUIA GQ, CHESCA AC, CUNHA LCS. Teste microbiológico do extrato bruto da planta *Styrax ferrugineus*. UNIUBE. In: 8º EnTec – Encontro de Tecnologia da UNIUBE, 28 a 30 de outubro de 2014, Uberaba, MG, Brasil.
- [39] PAULETTI PM, ARAÚJO AR, YOUNG MCM, GIESBRECHT AM, BOLZANI VD. nor-Lignans from the leaves of *Styrax ferrugineus* (Styracaceae) with antibacterial and antifungal activity. **Phytochemistry**, v. 55, p. 597-601, 2000.

- [40] SHERMA, J.; FRIED, B. Handbook of thin-layer chromatography. 3th, Edition, Revised and Expandend. 2005. p. 1330.
- [41] DE MORAIS, M. C.; KHOURI, A. G.; DA SILVEIRA, A. A.; SOUZA, Á. P. S.; DA COSTA, A. C.; DA CONCEIÇÃO, E. C. Controle de qualidade e perfil cromatográfico por cromatografia em camada delgada das raízes de *Brosimum gaudichaudii* Trécul. (Moraceae) coletadas no Cerrado goiano. **Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás**, v. 2, n. 3, p. 141-146, 2019.
- [42] GOOSSENS A, LEPOITTEVIN JP. Allergie de contact aux cosmétiques et aux composants de parfums: Aspects cliniques, chimiques et diagnostiques nouveaux. **Revue Française D'allergologie et D'immunologie Clinique**, v. 43, p. 294-300, 2003.
- [43] DOS SANTOS CMS, DE SOUZA PHG. Avaliação da atividade fotoprotetora da curcumina. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, v. 9, p. 26-45, 2017.
- [44] PINTO JES, MICKOS TB, SILVA KF, SARTOR CFP, FELIPE DF. Estudo da atividade fotoprotetora de diferentes extratos vegetais e desenvolvimento de formulação de filtro solar. In: Encontro Internacional de Produção Científica de Cesumar, 8, 2013, Maringá. Anais Eletrônicos, Maringá, Ed. CESUMAR.
- [45] NARAYANAN DL, SALADI RN, FOX JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. **International Journal of Dermatology**, v. 49, p. 978-986, 2010.
- [46] SIQUEIRA JS, FERREIRA LRD, LIMA VS, SANTOS RC, OLIVEIRA AM, SOARES LAL, SILVA GC. Prospecção fitoquímica e avaliação dos potenciais citotóxico e antioxidante do extrato das folhas de *Microgramma vaccinnifolia*. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 20318-20331, 2020.
- [47] SOUSA IJO, SILVA MCP, LEOPOLDINO GL, AGOSTINHO LS. Estudo fitoquímico, avaliação da capacidade hemolítica e antimicrobiana de um extrato bruto da casca do caule de *Ziziphus joazeiro* Mart. (Rhamnaceae). **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 4, p. 208-225, 2018.
- [48] NOFIANI R, KURNIADI R, ARDININGSIH P. Antimicrobial, Antioxidant, Hemolytic Activities and Toxicity of Ethyl Acetate Extract From an Unidentified Coral-Associated Fungus, *Aspergillus brevipes* RK06. **Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention**, v. 2, n. 2, p. 212-216, 2011.
- [49] VEIGA JÚNIOR VF, PINTO A, MACIEL MAM. Plantas Medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.
- [50] SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ, LA, PETROVICK PR. Farmacognosia do produto natural ao medicamento. Artmed, 1ª Ed., 2016. 470 p.
- [51] KALAIVANI T., RAJASEKARAN C, SUTHINDHIRAN K, MATHEW L. Free radical scavenging cytotoxic and hemolytic activities from leaves of *Acacia nilotica* (L.) Wild. Ex Delile subsp. *indica* (Benth.) Brenan. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1-8, 2011.



Estudo de Caso: Acesso aberto



EFEITOS DO CAFÉ ORGÂNICO E CONVENCIONAL NO METABOLISMO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE RATOS WISTAR

Autores: Maria José Morais Moreira¹, Maria José de Carvalho Costa², Fiorita Gonzales Lopes Mundin³, Andréia Tiengo³, Maria Cristina Marcucci⁴, Carolina Passarelli Gonçalves⁵, Francisco Eduardo de Carvalho Costa^{6,A}

¹Graduada em Nutrição pela Universidade do Vale do Sapucaí - Unidade Central - Pouso Alegre - Minas Gerais Brasil.

²Docente da Universidade Federal da Paraíba – Centro de Ciências da Saúde – UFPB - João Pessoa - Paraíba - Brasil

³Docente da Universidade do Vale do Sapucaí - Unidade Central - Pouso Alegre, Minas Gerais – Brasil.

⁴Docente da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Jardim São Dimas - São José dos Campos São Paulo – Brasil.

⁵Docente da Universidade Anhanguera de São Paulo – Pirituba - São Paulo – Brasil.

⁶Docente do Instituto Nacional de Telecomunicações - Santa Rita do Sapucaí – Minas Gerais – Brasil.

Informações do Artigo

Palavras-chave:

café
café orgânico
café convencional
atividade biológica

Keyword:

coffee
organic coffee
conventional coffee
biological activity

^AAutor correspondente:

Francisco Eduardo de Carvalho Costa – E-mail: costafec@inatel.br – ORCID: 0000-0001-8804-489X

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.110> - Artigo recebido em: 26 de julho 2020 ; aceito em 11 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Resumo

Segundo a Associação Brasileira da Indústria do café (ABIC), somente em março do corrente ano, o consumo de café aumentou 35%. Com isso, avaliar as evidências benéficas para associações entre consumo de café e os múltiplos resultados para a saúde é de extrema importância. O presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos do café orgânico e convencional no metabolismo lipídico, glicídico, proteico, níveis de proteína C reativa, ureia, ácido úrico e composição corporal de ratos machos da linhagem *Wistar*. O estudo experimental teve caráter quantitativo, prospectivo e intervencional, e foi conduzido com dezoito animais machos distribuídos em três grupos, cada um com seis animais, onde o Grupo I recebeu somente água, o Grupo II recebeu o café orgânico e o Grupo III recebeu o café convencional. Os resultados demonstraram que o consumo de café orgânico contribuiu para uma ação protetora do fígado e o do coração, o que não foi observado nos animais que ingeriram o café convencional

Abstract

According to the Brazilian Coffee Industry Association (ABIC), coffee consumption increased 35% only on March of this year. Thus, evaluating the beneficial evidence for associations between coffee consumption and the multiple health outcomes is extremely important. The present study aimed to compare the effects of organic and conventional coffee on lipid, glycidic, protein metabolism, C-reactive protein levels, urea, uric acid and body composition of male *Wistar* rats. The experimental study was quantitative, prospective and interventional, and was conducted with eighteen male animals distributed in three groups, each with six animals, where Group I received only water, Group II received organic coffee and Group III received the conventional coffee. The results showed that the consumption of organic coffee contributed to a protective action of the liver and the heart, which was not observed in animals that ingested conventional coffee.

Introdução

As evidências botânicas sugerem que a planta do café se originou na Etiópia Central (onde ainda crescem vários milhares de pés acima do nível do mar). Ninguém parece saber exatamente quando o primeiro café foi tomado naquela região (ou em qualquer parte) mas os registros dizem que foi tomado em sua terra nativa em meados do século XV. Também sabe-se que foi cultivado no lêmén (antes conhecido como Arábia), com a aprovação do governo, aproximadamente na mesma época, e pensa-se que talvez os persas levaram-no para a Etiópia no século VI d.C., período em que invadiram a região (1).

Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Café- ABIC (2), no início os frutos do café eram consumidos *in natura*, somente no século XVI, na Pérsia, os primeiros grãos foram torrados para se transformar na bebida hoje conhecida. O conhecimento do efeito daquele precioso fruto espalhou-se pelo norte da África e chegaram ao mundo árabe, os primeiros povos a fazerem uso do café, em meados do século XV (1440). No início, os frutos eram consumidos como uma pasta fortificante e usada para que os árabes ficassem acordados orando para Alá, seguindo os conselhos do seu profeta Maomé. A proibição de bebidas alcoólicas pela religião muçulmana ajudou a difundir o café, que passou a ser largamente consumido (1). A partir de 1615 o café começou a ser saboreado no Continente Europeu, trazido por viajantes em suas frequentes viagens ao oriente. Até o século XVII, somente os árabes produziam café. Alemães, franceses e italianos procuravam com afinco uma maneira de desenvolver o plantio em suas colônias (2). O café pertence à família *Rubiaceae* e ao gênero *Coffea*, entretanto existem aproximadamente

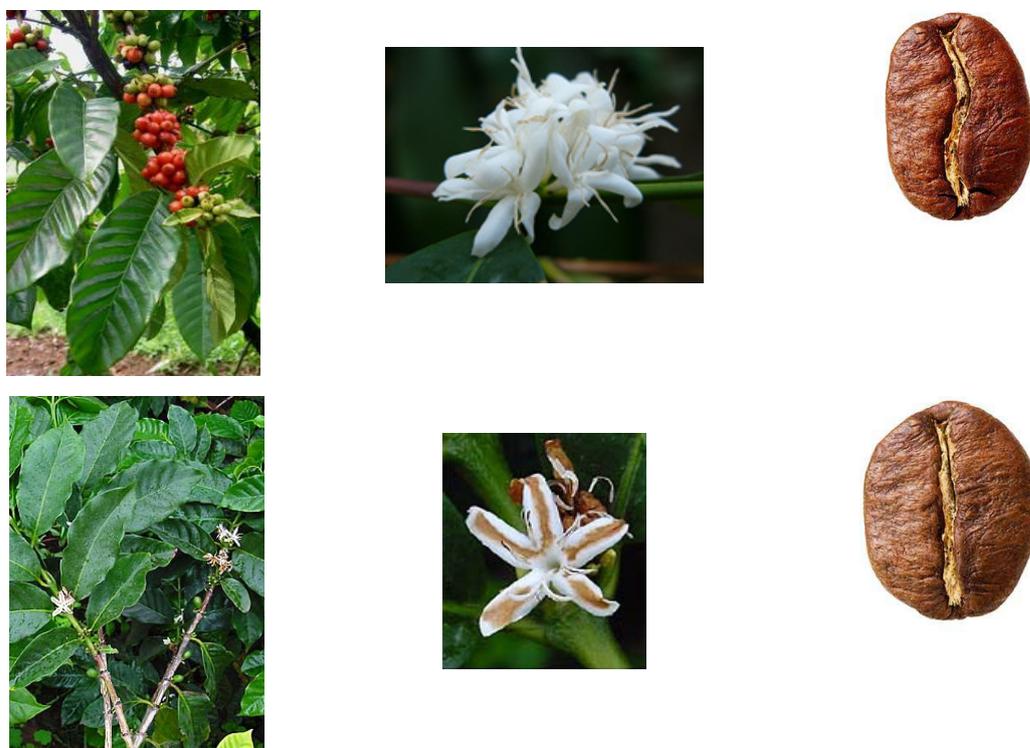
100 espécies do gênero *Coffea*, dentre as quais 25 espécies oriundas da Índia, da África e de algumas ilhas do Oceano Índico são consideradas as principais. As espécies *Coffea arabica* (*C.arabica*) e *Coffea canephora* (*C.canephora*) conhecida como Robusta ou como Conilon são as mais cultivadas. A produção mundial dessas espécies corresponde a 70% e 30%, respectivamente. O *C.arabica* é reconhecido pelo aroma muito forte, e o robusta, pelo gosto mais amargo (1,3,4).

O café é o produto agrícola economicamente mais importante no comércio internacional, sendo superado apenas pelo petróleo. Essa matéria-prima costumava ser cultivada em regiões de clima tropical e subtropical e, normalmente tem grande importância nas exportações dessas regiões (1,5). Mundialmente, o café é uma das bebidas mais consumidas. No Brasil, o consumo de café também se destaca entre as demais bebidas. Segundo dados da ABIC, o mercado brasileiro representa 14% da demanda mundial, com um consumo de 4,27 kg de café torrado por habitante/ano, ou seja, quase 70 litros para cada brasileiro (2).

Estudos estimam que a comercialização de café orgânico represente cerca de 1,5 % de todo o mercado de café no mundo. Esse tipo de café deve ser produzido com base em princípios de não utilização de agrotóxicos, objetivando oferecer equilíbrio entre o solo e a planta a partir do uso da matéria orgânica, resultando em plantas mais resistentes a pragas e doenças (6).

A bebida de café pode ser obtida pela adição de água quente ao café torrado e moído, por meio de infusão. O processo pode ser obtido pela filtragem, percolação, prensagem ou pressão. A concentração da infusão varia de acordo com o método de preparo, sendo utilizada entre 6% a 10%, a água deve ser recém-fervida e resfriada a 92-96°C para preservar o sabor e o aroma do café. No café preparado por filtragem, utiliza-se filtro de papel, coloca-se o pó dentro do filtro e despeja-se água quente. No método por extração por pressão o café é produzido por uma caldeira de pressão, fazendo com que a água quente e o vapor sejam expelidos através de uma pequena quantidade de café com sabor forte e levemente amargo. Por meio da ebulição, o pó é colocado em água fervente e deixado por dois ou três minutos, o aumento do tempo de cocção extrai mais

Figura 1 – Aspectos botânicos do *Coffea arabica* (A) e do *Coffea canephora* (B).



Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Coffea_arabica; https://pt.wikipedia.org/wiki/Coffea_canephora. <https://www.coffeelover.com.br/cafe-arabica-e-cafe-robusta-qual-diferenca/> e https://onszaden.com/coffee_arabica

taninos e favorece a perda do cafeol. O café turvo consiste em colocar o açúcar, água e pó em um bule metálico e deixar ferver, utilizando ou não um coador de pano (7).

Provedores de café em todo o mundo apontam a melhoria da qualidade do grão, proveniente de sistemas de produção orgânica, como aromas e sabores específicos da bebida, observando-se todos os cuidados nas fases de pré e pós-colheita que o cultivo orgânico exige. Da produção ao consumo, o café passa por um longo ciclo que pode ser afetado por inúmeros fatores alterando aparência, aroma e sabor da bebida. O sabor característico do café como bebida é proveniente do grão, estando diretamente relacionado com as variedades e influenciado por tratamentos agrícolas, processos de secagem, fermentação, torrefação, moagem e envase. A quantidade de pó e o modo de

preparo utilizado também são determinantes do sabor da bebida (7).

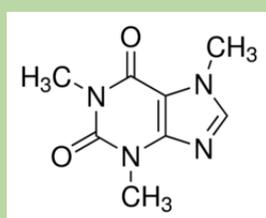
Monteiro e Trugo (2005) relataram que a composição química do café varia de acordo com a espécie e essa diferença contribui para que os grãos crus quando submetidos aos tratamentos térmicos, forneçam bebidas com características sensoriais diferenciadas (8).

O principal componente do café é a cafeína. Esta substância é consumida por pessoas de todas as idades, sexo, localização geográfica e classe socioeconômica. Os cafés, chás, chocolates e refrigerantes a base de cola são as fontes de cafeína mais comuns na alimentação. O café arábica possui teor moderado de cafeína (1%) e o robusta é rico em cafeína (2 a 3%) (9,10) we previously conducted a detailed evaluation of epidemiology studies in humans consuming coffee/cafeine, in which we as-

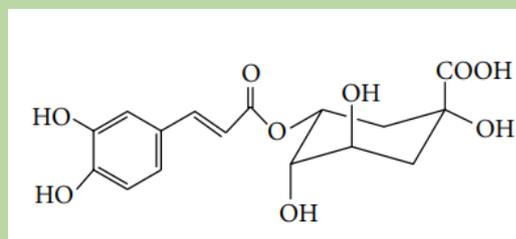
sessed multiple health effects (unpublished).

A cafeína é um alcaloide, um composto contendo nitrogênio. Ela pertence a uma classe de compostos de ocorrência natural chamada xantina. As xantinas são os estimulantes mais antigos conhecidos, sendo que a cafeína é um dos mais potentes neste contexto (11) (**Figura 2**).

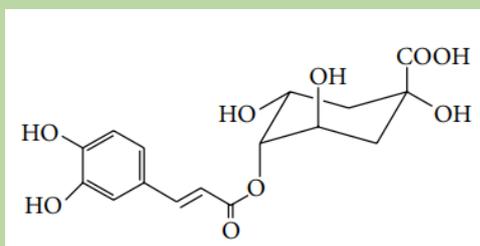
Figura 2 – Estrutura química da cafeína (A), Ácido 3-cafeoilquinico (clorogênico), (C) Ácido e-cafeoilquinico (criptoclorogênico) e (D) Ácido 5-cafeoilquinico (neoclorogênico) encontrados no café.



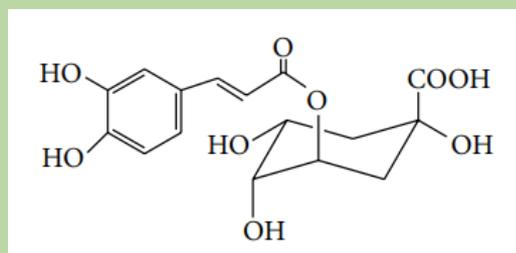
(A)



(B)



(C)



(D)

Fonte: Sigma Aldrich - <https://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>

Segundo Brenelli (2003), os principais efeitos fisiológicos da atuação da cafeína no organismo humano são o efeito estimulante, o efeito diurético e a dependência química. Entre outros efeitos, causa o aumento da taxa metabólica, o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, do trato biliar, do trato gastrointestinal e de partes do sistema vascular (11).

A cafeína provoca diminuição do sono, alívio da fadiga, aumento da liberação de catecolaminas, frequência cardíaca e respiração. Exerce um efeito sobre a descarga das células nervosas

e liberação de alguns neurotransmissores e hormônios, tais como a adrenalina. A ingestão aguda de cafeína produz um aumento no volume de urina e excreção urinária de sódio, podendo ser útil como diurético. Este composto também age no aumento da secreção da enzima lipase levando a uma maior mobilização de gorduras, poupando o glicogênio e tornando o corpo mais resistente a fadiga, além disso, estimula a secreção gástrica de ácido clorídrico e da enzima pepsina no ser humano, o que faz do café uma bebida de efeito digestivo em doses a partir de

250mg, ou seja, duas xícaras de café forte (9) we previously conducted a detailed evaluation of epidemiology studies in humans consuming coffee/caffeine, in which we assessed multiple health effects (unpublished).

O café possui, desde o grão até a bebida final, componentes tão importantes quanto a cafeína. Os compostos fenólicos são conhecidos por suas características antioxidantes *in vitro*; entre eles figuram os ácidos clorogênicos (ACG), que são considerados os mais importantes e os que se apresentam em maior quantidade no café (Figura 2 A, B e C). A atividade antioxidante desses compostos se deve principalmente ao papel de neutralização ou sequestro de radicais livres e quelatação de metais de transição (5).

O café apresenta além da cafeína, ácido clorogênico e o magnésio que são substâncias capazes de afetar o metabolismo de glicose. A ingestão de cafeína foi relacionada à redução da sensibilidade à insulina em estudos metabólicos. Esse efeito ocorre, pois a cafeína pode aumentar a síntese de epinefrina ou pode antagonizar o receptor de adenosina. A epinefrina além de sua função como neurotransmissora, também pode influenciar a taxa metabólica, estimulando a secreção de insulina, a glicogenólise e a mobilização de ácidos graxos (7).

Outro possível mecanismo protetor está presente no ácido clorogênico (ACG), através da redução da absorção de glicose no intestino por inibir a glicose-6-fosfatase reduzindo a liberação de glicose no plasma, levando a uma menor concentração de glicose plasmática, além de reduzir gradientes de glicose dependente de sódio e aumentar os níveis dos

hormônios GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) e GIP (polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose), os quais possuem a capacidade de diminuir os níveis de glicose (12,13).

Segundo Monteiro e Trugo (2005) estudos *in vitro* e *in vivo* levaram pesquisadores a atribuir diferentes funções farmacológicas aos ACG, tais como a ligação a centros opióides do cérebro; atividade inibitória sobre as integrases que participam na replicação do vírus HIV-1; indução da diminuição dos níveis sanguíneos de glicose, por meio da inibição da enzima glicose-6-fosfatase (15-17); efeito indutor na replicação e na mobilidade de macrófagos de camundongos, o que acarretaria um aumento da imunidade e característica antimutagênica. Além da atividade antioxidante propriedades farmacológicas e fisiológicas essas substâncias são conhecidas por contribuir com o sabor e aroma característicos do café (8,14).

O consumo de bebidas ricas em cafeína que têm propriedades diuréticas pode diminuir no soro a concentração de ácido úrico, porém estudos mostram que há uma relação inversa entre o consumo de café e de ácido úrico sérico (15).

Segundo Abrahão (2008), a trigonelina é uma N-metil betaína que tem efeito sobre o sistema nervoso central, sobre a secreção da bile e a motilidade intestinal, por isso tem recebido considerável atenção, tanto do ponto de vista sensorial como nutricional. Na degradação térmica, há formação de pirróis, piridinas, que são de relevante importância para o aroma do café. Além disso, durante a torração a trigonelina, se converte em niacina, o que faz do

café um dos únicos alimentos que tem o valor nutricional aumentado após o processamento térmico (14).

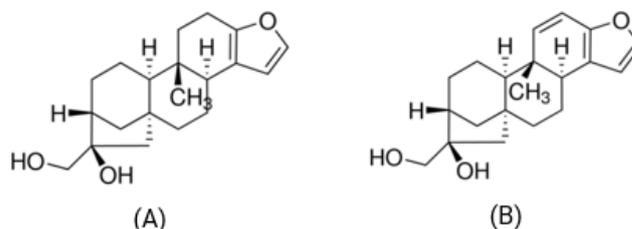
O reconhecimento do café como um alimento funcional abre novas perspectivas de pesquisa para essa bebida. O conceito de alimento funcional ainda não é consensual, mas sabe-se que este tipo de alimento, se consumido regularmente, tem o potencial de prevenir doenças e melhorar a capacidade física e mental dos indivíduos (16).

Atualmente, especialistas da área da saúde estão incentivando o consumo de café desmistificando tabus que o relacionavam a alterações malélicas para o organismo (17).

Neste contexto, percebe-se a importância do estabelecimento de uma maneira de preparar o café, pois este possui duas substâncias lipídicas denominadas cafestol e kalweol que elevam o colesterol sérico. A água quente utilizada no preparo do café pode remover algumas destas substâncias gordurosas que ficam presentes no líquido não coado (16).

O café fervido e não filtrado é responsável por um aumento dos níveis de colesterol, já o café de filtro possui pouca associação com a concentração sérica de colesterol, mas se este for fervido e posteriormente filtrado perde a sua ação hipercolesterolêmica. Desta forma o teor de diterpenos principalmente o cafestol e kalweol (Figura 3) da bebida pode variar conforme a maneira de prepará-la (15).

Figura 3 – Estruturas químicas do cafestol (A) e do kalweol (B).



Fonte: Sigma Aldrich - <https://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>

Através deste estudo, pretendeu-se analisar os benefícios do café orgânico e convencional na redução de colesterol, proteção contra diabetes do tipo 2, auxílio em processos de emagrecimento e alteração da composição corporal. Estudos mostram que o consumo de café pode levar a perda de peso por aumentar a termogênese, uma vez que se verificou um aumento do gasto energético após a ingestão de café. No entanto esse aumento irá depender diretamente da quantidade de cafeína ingerida. Estima-se que se houver uma ingestão de 6 xícaras de café diariamente, poderá elevar o consumo de energia em torno de 100 kcal por dia. Neste contexto, a cafeína estimula a termogênese e o gasto energético facilitando a perda e a manutenção do peso em longo prazo, podendo ser um fator benéfico para o emagrecimento de indivíduos com sobrepeso e obesidade (16).

O café foi escolhido para este estudo em virtude do seu alto consumo por parte da população brasileira. Esta não é simplesmente uma bebida, significa uma cultura gastronômica que há muito tempo é degustada num processo de afetividade e sociabilidade, fazendo parte da vida cotidiana (18). Com esta grande adesão ao consumo de café justifica a importância da

pesquisa sobre seus benefícios a saúde. Baseado no exposto, o presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos do café orgânico e convencional no metabolismo lipídico, glicídico, proteico, níveis de proteína C reativa, ureia, ácido úrico e composição corporal de ratos machos da linhagem *Wistar*.

Material e método

Amostras de café

Foram adquiridas amostras de três cafés orgânicos e três amostras convencionais comercializados no município de Pouso Alegre – Minas Gerais, Brasil, nos supermercados da rede Alvorada e da Rede Baronesa. As amostras de cada grupo (convencional e orgânico) foram pesadas e misturadas em iguais proporções, as quais foram empregadas na preparação da bebida do Grupo II (orgânico) e Grupo III (convencional).

Delineamento do estudo:

Experimental, quantitativo, prospectivo e intervencional. Os critérios de inclusão, foram: ratos machos da linhagem *Wistar* adultos, machos e pesando entre 200 e 250 gramas. Como critério de exclusão, ratos da linhagem *Wistar* fêmeas e com peso inferior a 200 e superior a 250 gramas. O presente trabalho foi inicialmente aprovado sob o protocolo nº 140/11 pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais (CEPA) da Universidade do Vale do Sapucaí (MG)(19).

Preparo do café:

No preparo do café foram utilizados 100 gramas de pó para 1000 mL de água. A água foi aquecida até 90°C com controle de temperatura realizada em termômetro. Cada rato recebeu 1,7mL de café através de gavagem. Esta dosagem foi estabelecida considerando-se o consumo diário de cinco xícaras de 200 mL de café para um homem de 70 kg (4).

Estudos *in vivo*:

Os animais foram distribuídos em 3 grupos, sendo o Grupo I (Grupo controle) que recebeu somente água, o Grupo II recebeu o café orgânico e o Grupo III recebeu o café convencional, cada grupo contendo 6 animais. Os ratos foram alocados em gaiolas metabólicas individuais, e mantidos no biotério sob temperatura média de 21°C, com alternância de período de 12 horas de claro e escuro. O peso corporal, volume defecado, diurese e a quantidade de ingestão de ração foram avaliados a cada 48h. Os animais tiveram acesso livre a dieta e a água e foram alimentados com

ração comercial própria para a espécie (Nuvilab CR1 Ratos, PR) e água *ad libitum* durante o período experimental. A sobra de ração foi pesada a cada 2 dias. As fezes excretadas por cada animal foram coletadas a cada dois dias e pesadas em balança digital, modelo Mark 210 A, linha analítica, com capacidade máxima para 210 g. A urina também foi coletada em dias alternados e colocada em frascos individualizados para determinação da média do volume final, utilizando-se provetas graduadas. O desenvolvimento ponderal foi feito tomando-se a massa corporal dos animais nos dias 1, 7, 14, 21 e ao término do experimento (28 dias).

Após 28 dias de tratamento, os animais foram colocados em jejum por 12 horas. Em seguida, e sob anestesia, foram coletadas amostras de sangue por punção cardíaca, nas quais foram analisados triacilgliceróis, colesterol total e frações, uréia, ácido úrico e glicose séricos. Todas as amostras foram analisadas em duplicata considerando-se um erro máximo de 5% entre os resultados. As determinações foram feitas com kits específicos para cada dosagem seguindo-se os métodos conforme o fabricante e lidos em espectrofotômetro UV-Vis (Espectrofotômetro Clem E-225d). A pele e a parede abdominal foram incisadas, onde se procedeu à coleta de sangue da veia cava caudal para posterior análise.

Eutanásia:

Os ratos foram submetidos a eutanásia por injeção de cloreto de potássio com anestesia geral prévia (Resolução nº 714 do Conselho Federal de Medicina Veterinária, de 20 de junho 2002), sendo então retirados fígado e rins. Todos os órgãos foram dissecados cuidadosamente para a retirada da gordura adjacente e registradas suas massas. Foi registrado o valor absoluto em relação à massa corporal. Para os órgão pares (rins) foi calculada a média das massas. Os animais, após terem seu peso aferido para calcular o volume de anestésico a ser injetado, foram anestesiados com solução contendo cloridrato de cetamina (40 mg/mL) e cloridrato de meperidina (10 mg/mL) na dose de 50 mg/Kg/peso, (19) sendo realizada a retirada de sangue por punção cardíaca sob efeito da anestesia geral. O fígado e o rim dos animais foram retirados e armazenados em solução de formol a 10% e, em seguida, as carcaças foram pesadas e colocadas em estufa a 70° C (FANEM, modelo 320 se) até que alcançasse o peso constante. Após o monitoramento diário do peso individual, determinou-se a umidade, para se obter apenas o peso seco no final.

Análise estatística:

Foi realizado o teste análise de variância ANOVA complementado pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, com um nível de significância (p) inferior a 5%. Para a análise dos dados foi utilizado o software R. (20).

Resultados

A **tabela 1** mostra os parâmetros bioquímicos obtidos na análise do soro dos ratos, tais como: HDL, colesterol total, triglicerídeos, glicose, ácido úrico e proteínas totais determinados nos grupos controle, orgânico e convencional durante 25 dias de experimento.

Tabela 1 - Parâmetros bioquímicos determinados no soro de rato controle e tratados por 25 dias com a bebida filtrada de café.

Grupo experimental	HDL (mg/dL)	CT (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Ácido úrico (mg/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
Controle	78,4 ± 24,3 ^a	191,0 ± 74,7 ^b	151,0 ± 30,4 ^c	82,6 ± 42,2 ^a	18,5 ± 18,3 ^c	5,7 ± 1,9 ^d
Orgânico	58,4 ± 15,0 ^a	131,0 ± 22,3 ^b	109,8 ± 49,2 ^c	84,2 ± 28,7 ^b	10,4 ± 3,6 ^c	5,2 ± 0,6 ^d
Convencional	42,3 ± 38,8 ^a	110,8 ± 27,0 ^b	108,6 ± 38,6 ^c	88,2 ± 19,7 ^b	9,1 ± 3,3 ^c	5,0 ± 1,1 ^e

Tabela 1: HDL é a lipoproteína de alta densidade e CT é o colesterol total. Letras iguais indicam mesmo nível de significância e letras diferentes indicam diferença estatística ($p < 0,05$).

A **Tabela 2** apresenta os dados do peso seco das carcaças dos animais, o volume de urina e quantidade de fezes ao final do experimento dos grupos controle, orgânico e convencional, após os 25 dias de tratamento.

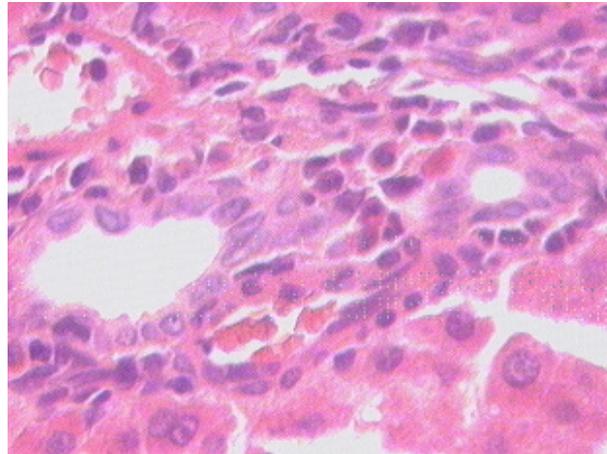
Tabela 2 – Dados dos pesos das carcaças, urina, fezes e ganho de peso dos animais.

Grupo experimental	Peso das carcaças (kg)	Urina (mL)	Fezes (kg)	Ganho de peso dos animais (kg)
Controle	0,08 ± 0,04 ^b	7,2 ± 2,4 ^a	0,013 ± 0,002 ^b	0,056 ± 0,015 ^a
Orgânico	0,09 ± 0,05 ^a	4,4 ± 1,9 ^a	0,009 ± 0,002 ^b	0,058 ± 0,010 ^b
Convencional	0,10 ± 0,02 ^a	5,4 ± 0,5 ^a	0,010 ± 0,001 ^b	0,046 ± 0,006 ^a

Tabela 2: Letras iguais indicam mesmo nível de significância e letras diferentes indicam diferença estatística ($p < 0,05$).

Com respeito a análise histopatológica, a **figura 4** mostra a foto de um animal do grupo controle, com infiltrado monocitário periportal.

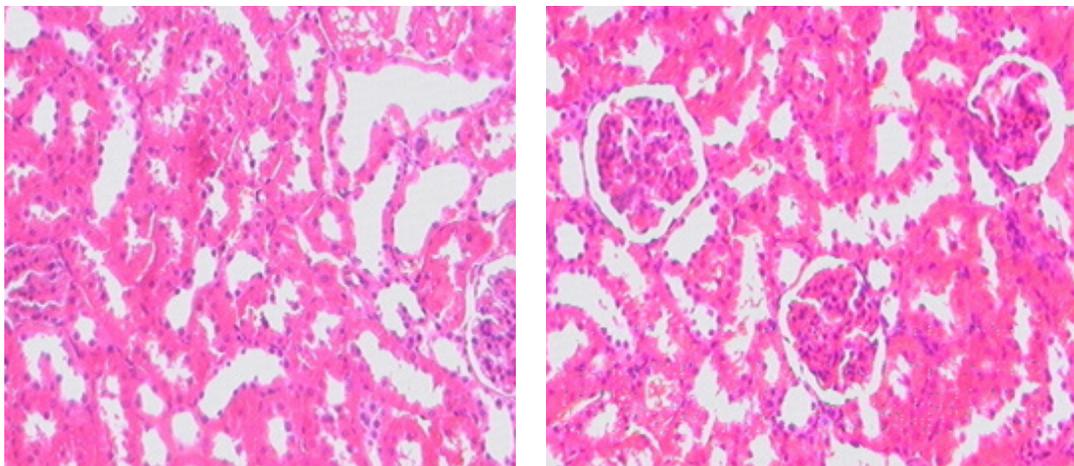
Figura 4 - Fotografia de fígado de animal do grupo controle.



A imagem foi capturada em aumento de 450X. FONTE: Arquivo pessoal.

A **figura 5** apresenta fotomicrografia de rim de animal do grupo que ingeriu café orgânico, com uma discreta dilatação tubular de um do mesmo grupo, sem alterações.

Figura 5 - Fotomicrografia de rim de animal do grupo que ingeriu café orgânico (A) e de um rim do mesmo grupo sem alterações (B).

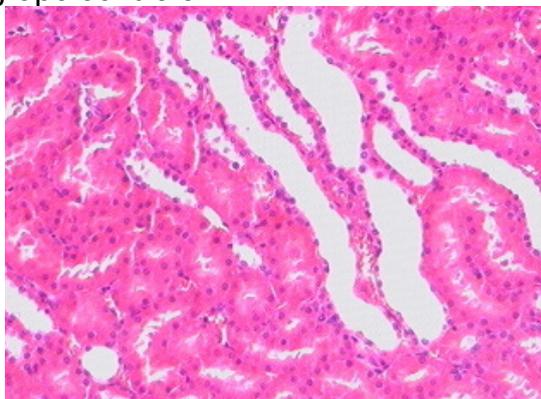


As imagens foram capturadas em aumento de 100X. FONTE: Arquivo pessoal.

A **figura 6** mostra uma fotomicrografia de rim de animal do grupo controle, com dilatação tubular.



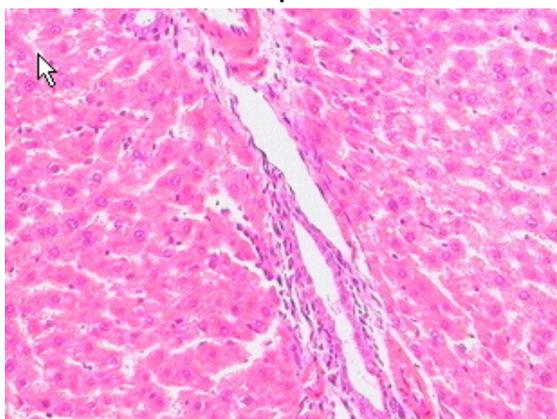
Figura 6 - Fotomicrografia de rim de animal do grupo controle.



A imagem foi capturada em aumento de 100X. FONTE: Arquivo pessoal.

Na **figura 6** é apresentada a fotomicrografia do rim de um animal submetido a ingestão de café orgânico, onde se observa o espaço porta sem alterações. Na **figura 7**, mostra-se a fotomicrografia do fígado de um animal submetido a ingestão de café orgânico.

Figura 7 - Fotomicrografia do fígado de um animal submetido a ingestão de café orgânico



A imagem foi capturada em aumento de 100X. FONTE: Arquivo pessoal.

Discussão

Nas últimas décadas, vem crescendo os estudos sobre os chamados alimentos protetores, dentre eles estão os alimentos funcionais, ou seja, que são ingeridos diariamente. Estes quando consumidos em determinadas quantidades mostram potencial para proteger ou modular o metabolismo e/ou fisiologia do organismo de maneira favorável. Diferentes constituintes do café têm sido sugeridos como potencialmente protetores em diferentes sistemas químicos e biológicos (21).

Um estudo clínico usando frações purificadas de cafestol e kalveol, mostrou que é possível que estes sejam responsáveis pela elevação de taxa de colesterol no organismo humano. No entanto, se desconhece o mecanismo de ação, porém foi acompanhado por alterações na função enzimática do fígado, que levaram ao aumento da produção de VLDL, LDL e apoproteína-B. É fundamental observar a forma em que a bebida de café é ingerida, pois quando filtrado o cafestol e o kalveol ficam retidos na borra de filtração evitando esse efeito (21).

O café contém substâncias antioxidantes, como o ácido clorogênico e o ácido cafeico, esses compostos possuem efeito positivo contra doenças crônicas degenerativas, diminuem a oxidação do LDL, minimizando problemas cardiovasculares. A redução dos níveis de triglicerídeos pode ser explicada pelo metabolismo normal de um indivíduo, em que parte da glicose é metabolizada para o tecido adiposo, e pela influência da insulina para a síntese de triacilglicerol. Havendo redução de

glicose, possivelmente as concentrações de triglicerídeos também decrescem (22,23).

Valores encontrados dos três parâmetros estavam dentro dos valores de normalidade, apesar de, mesmo dentro da faixa normal, houve diferenças estatísticas entre os grupos que consumiram café na dieta quando comparados com os que não consumiram café como no caso dos triglicerídeos. O aumento sem significado fisiológico era esperado uma vez que a cafeína contida no café seria suficiente para inibir a fosfodiesterase e conseqüentemente aumentar o teor de glicose que seria substrato para a síntese hepática de triglicerídeos, ao contrário dos achados no presente trabalho, no qual não se observou aumento do nível de triglicérides, colesterol total e frações em ratos tratados com a bebida café. Também não foram encontradas alterações significativas nos níveis séricos de colesterol, triglicérides, HDL em ratos, indicando que o consumo de café pode proteger contra a aterosclerose. Os resultados indicam que a ingestão de café pode contribuir para a prevenção da instalação e progressão da aterosclerose, pois aumenta a atividade antioxidante endógena (9,16,24) we previously conducted a detailed evaluation of epidemiology studies in humans consuming coffee/caffeine, in which we assessed multiple health effects (unpublished).

Com respeito a concentração de proteína total dos grupos, é possível observar que existem diferenças estatísticas significativas entre o grupo orgânico em relação ao convencional, mas não foram encontrados na literatura dados que façam menção a isso. Esta redução pode estar relacionada a uma redução da viscosidade do sangue, pois a albumina

liberada pelo fígado representa a maior parcela das proteínas sanguíneas, o que pode levar a uma leve redução da pressão (24).

Não foram observadas alterações significativas de ácido úrico nos animais tratados com a bebida filtrada de café, quando comparados ao grupo controle.

Substâncias como ácido clorogênico (ACL), trigonelina, cafeína, lignina e minerais podem atuar na redução dos níveis de glicose tanto em animais como em humanos. A sua ação hipoglicemiante estaria relacionada ao fato de o ACL possuir uma ação antioxidante e ainda pode atuar como um quelador de metais, mudando a composição corporal dos tecidos moles de ratos e aumentando a composição de magnésio no fígado. A alta ingestão de magnésio está associada ao menor risco de DM2 e doses farmacológicas à melhor sensibilidade à insulina. O magnésio é cofator de várias enzimas envolvidas nos processos de fosforilação, que são essenciais para o metabolismo da glicose (25).

Comparando-se a glicose nos grupos, notou-se que houve diferença significativa entre os tratamentos orgânico e convencional em relação ao controle. Sendo assim, observou-se uma elevação na taxa glicêmica nos animais, porém no café convencional, houve maior elevação em relação ao orgânico. Observa-se que os resultados encontrados divergem de estudos realizados, os quais afirmam que o hábito de consumir café, está associado a menor risco futuro de desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2, ou seja, as pessoas que consomem café, têm menor risco de apresentar a patologia do que aquelas que não ingerem o café (25).

Os animais do grupo orgânico apresentaram um maior ganho de peso em relação ao peso seco, devendo ser considerado como um ganho de massa magra.

Não houve diferença significativa quanto ao volume das fezes excretadas pelos ratos alimentados com café em relação ao controle e também não foram encontrados dados na literatura que façam menção a isso. O consumo diário de ração dos grupos controle, orgânico e o grupo convencional não apresentou nenhuma diferença significativa, que foi observada nos grupos que ingeriram a bebida café, quando comparados com o grupo que não recebeu café (10,26).

No grupo do café orgânico café, não houve diferença significativa com respeito a ingestão da ração, entretanto, houve diferença significativa no aumento de peso corporal com relação aos que ingeriram café, no grupo convencional. Tendo em vista que em relação ao peso seco houve alterações, pode-se supor que esse ganho de peso do grupo orgânico seja em massa magra. A ingestão do café orgânico poderia ter aumentando a eficácia proteica da dieta, melhorando a microbiota e funcionando como prebiótico, aumentando assim a disponibilidade proteica da dieta. A partir destes resultados abrem-se as perspectivas de realização de outros trabalhos para se verificar se o café orgânico tem o efeito de melhoria da qualidade proteica.

Segundo Abreu (2009), em os ratos suplementados com café nas dietas, não houve alteração das massas corporais nos grupos suplementados, em relação ao grupo controle (27).

Já Garambone e Rosa (2007) ao utilizarem extrato de grãos de café verde para avaliar o efeito destes na redução de peso e metabolismo lipídico em ratos, verificaram que os animais apresentaram redução de peso, da gordura visceral e dos triglicérides hepático e sérico, indicando que o extrato de café verde, rico em ácido clorogênico, poderia inibir o ganho ponderal e o acúmulo de gordura, dificultando a absorção de lipídeos e ativando seu metabolismo hepático (28).

Na análise do fígado dos animais do grupo controle foram observadas poucas alterações como um infiltrado linfomonocitário periportal, como mostra a Figura 6. No grupo do café orgânico, houve apenas uma alteração a qual apresenta uma dilatação tubular, mostrando que no rim do animal que ingeriu o café orgânico, o mesmo não exerceu uma função protetora, mas mostrou melhor aspecto em relação ao convencional (Figura 6 e Figura 7). Os demais órgãos, como os rins e o coração do grupo controle não apresentaram alterações. De acordo com Figueiredo (2010) em estudo realizado com humanos, os consumidores de café tiveram uma melhora na sua função renal, o que pode ser atribuído a algum composto presente no café, mesmo que não se possa apontar qual é o elemento sérico responsável (28).

No presente trabalho, no grupo convencional, os animais apresentaram alteração nos rins como a dilatação tubular, mostrando que o café convencional não ofereceu um bom resultado para o rim. A Figura 7 mostra o fígado, nesse grupo nenhum dos animais apresentou alterações. O café orgânico mostrou efeito protetor em nível de fígado e coração. Não há relatos na literatura sobre os benefícios do

café orgânico em relação ao fígado.

Quanto ao grupo do café convencional, houve um leve infiltrado linfo monocitária periportal, porém estudos realizados por Abreu (2009), mostraram os efeitos anticarcinogênicos do ácido clorogênico no fígado, além de exercer ação protetora (27).

O consumo de café também está associado com redução nos níveis séricos de GGT (glutamyltranspeptidase) e aminotransferases em consumidores de bebidas alcoólicas, sugerindo que o café inibe a indução da GGT no fígado pelo consumo de álcool e possivelmente protege contra o dano celular hepático devido ao consumo de álcool (29).

Conclusão

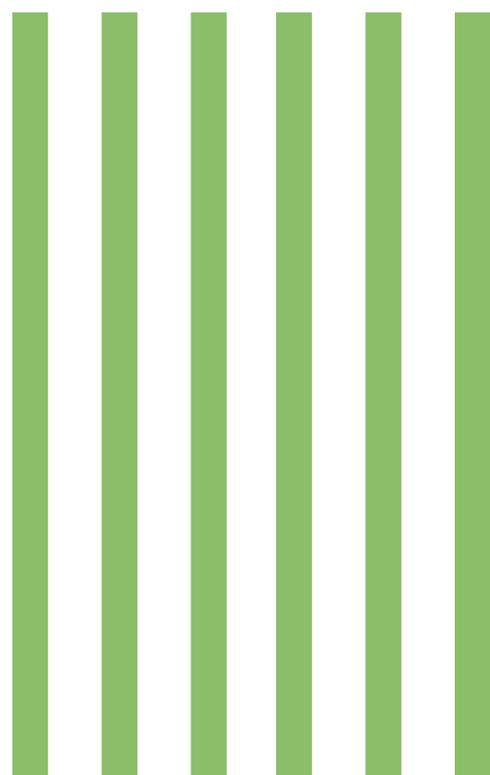
A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que a ingestão de café orgânico coado em papel filtro pode ter efeito benéfico para a saúde. No que se refere ao café, como importante alimento funcional, observou-se que o orgânico quando consumido exerce uma ação protetora para o coração e fígado, ao contrário do convencional que não ofereceu a mesma proteção.

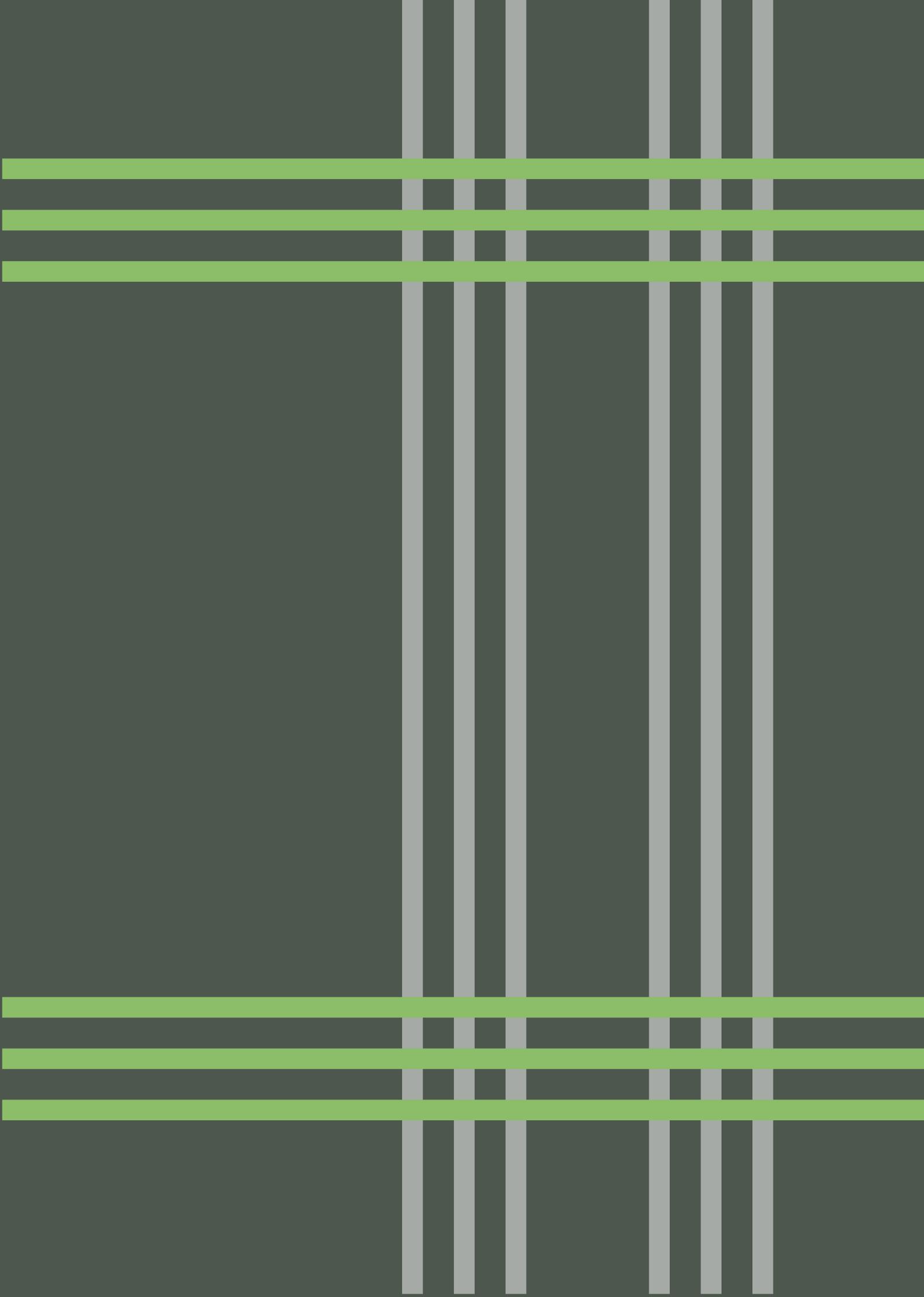
Referências

1. CNC. Café do Brasil - **Características agronômicas** [Internet]. 2020 [citado 24 de julho de 2020]. Available at: [https://www.cncafe.com.br/site/interna.php?id=26#:~:text=0 café arábica foi descrito,crosta lisa e perfume intenso](https://www.cncafe.com.br/site/interna.php?id=26#:~:text=0%20café%20arábica%20foi%20descrito,crosta%20lisa%20e%20perfume%20intenso.).
2. ABIC. **Origem do Café** [Internet]. 2008 [citado 24 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.abic.com.br/o-cafe/historia/>
3. Dallo JC, Saraiva F. **Efeitos que a cafeína produz em ratos wister fêmeas em relação ao consumo de café em pó**. Fac Assis Gurgacz. 2007;1-2.
4. Araujo FA. **Café (Coffea arábica, L) submetido a diferentes condições de torrefação caracterização químicas e avaliação da atividade antioxidante e sensorial** [Internet]. Universidade de São Paulo; 2007. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-29032007-223916/publico/FabianaAmaral.pdf>
5. Herawati D, Giriwono PE, Dewi FNA, Kashiwagi T, Andarwulan N. **Critical roasting level determines bioactive content and antioxidant activity of Robusta coffee beans**. Food Sci Biotechnol [Internet]. 2019;28(1):7-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0442-x>
6. SEBRAE. **Conheça as diferenças entre os cafés gourmet e orgânico** [Internet]. 2019 [citado 24 de julho de 2020]. Disponível em: <https://m.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/conheca-as-diferencas-entre-os-cafes-gourmet-e-organico,4e9a9e665b182410VgnVCM100000b272010aRCRD>
7. Haile M, Kang WH. **The Harvest and Post-Harvest Management Practices' Impact on Coffee Quality**. In: Coffee - Production and Research. 2019. p. 1-18.

8. Monteiro MC, Trugo LC. **Determinação de compostos bioativos em amostras comerciais de café\copyright torrado.** Química Nova [Internet]. 2005;28:637–41. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000400016&nrm=iso
9. Beyer LA, Hixon ML. **Review of animal studies on the cardiovascular effects of caffeine.** Food Chem Toxicol [Internet]. 2018;118:566–71. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518303764>
10. Macedo RM, Brentegani LG, Lacerda SA de. **Effects of Coffee Intake and Intraperitoneal Caffeine on Bone Repair Process - A Histologic and Histometric Study.** Braz Dent J [Internet]. 2015;26:175–80. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402015000200175&nrm=iso
11. Brenelli ECS. **Caffeine extraction from stimulating beverages: a new approach for a classic organic chemistry experiment.** Química Nova [Internet]. 2003; 26:136–8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000100023&nrm=iso
12. Bhagat AR, Delgado AM, Issaoui M, Chammem N, Fiorino M, Pellerito A, et al. **Review of the Role of Fluid Dairy in Delivery of Polyphenolic Compounds in the Diet: Chocolate Milk, Coffee Beverages, Matcha Green Tea, and Beyond.** JAOAC Int [Internet]. 3 de dezembro de 2019;102(5):1365–72. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jaoac/102.5.1365>
13. Qu S, Dai C, Hao Z, Tang Q, Wang H, Wang J, et al. **Chlorogenic acid prevents vancomycin-induced nephrotoxicity without compromising vancomycin antibacterial properties.** Phyther Res [Internet]. 10 de julho de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.6765>
14. Abrahão SA, Pereira RGFA, Lima AR, Ferreira EB, Malta MR. **Compostos bioativos em café integral e descafeinado e qualidade sensorial da bebida.** Pesqui Agropecu Bras. 2008;43(12):1799–804.
15. Guillán-Fresco M, Franco-Trepát E, Alonso-Pérez A, Jorge-Mora A, López-Fagúndez M, Pazos-Pérez A, et al. **Caffeine, a Risk Factor for Osteoarthritis and Longitudinal Bone Growth Inhibition.** J Clin Med. 2020;9(4):1163.
16. Feyisa TO, Melka DS, Menon M, Labisso WL, Habte ML. **Investigation of the effect of coffee on body weight, serum glucose, uric acid and lipid profile levels in male albino Wistar rats feeding on high-fructose diet.** Lab Anim Res [Internet]. 2019;35(1):29. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0024-y>
17. Arruda AC, Minim VPR, Ferreira MAM, Minim LA, Silva NM da, Soares CF. **Coffee consumption and non-consumption justifications and motivations.** Food Sci Technol [Internet]. 2009; 29:754–63. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612009000400009&nrm=iso
18. Sousa AG, Machado LMM, da Silva EF, da Costa THM. **Personal characteristics of coffee consumers and non-consumers, reasons and preferences for foods eaten with coffee among adults from the Federal District, Brazil.** Food Sci Technol. 2016;36(3):432–8.
19. CETEA-UFMG. **Protocolos Anestésicos** [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.ufmg.br/bioetica/cetea/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=22

20. Mendiburu F de. **Agricolae: statistical procedures for agricultural research** [Internet]. 2014. 1–6 p. Disponível em: <https://cran.rproject.org/web/packages/agricolae/vignettes/tutorial.pdf>
21. Williamson G. **The role of polyphenols in modern nutrition**. Nutr Bull [Internet]. 2017/08/15. setembro de 2017;42(3):226–35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983192>
22. Atroszko PA. **Is a high workload an unaccounted confounding factor in the relation between heavy coffee consumption and cardiovascular disease risk?** Am J Clin Nutr [Internet]. 31 de outubro de 2019;110(5):1257–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz164>
23. Rodríguez-Artalejo F, López-García E. **Coffee Consumption and Cardiovascular Disease: A Condensed Review of Epidemiological Evidence and Mechanisms**. J Agric Food Chem. maio de 2018;66(21):5257–63.
24. Bhaktha G, Nayak BS, Mayya S, Shantaram M. **Relationship of Caffeine with Adiponectin and Blood Sugar Levels in Subjects with and without Diabetes**. J Clin Diagn Res [Internet]. 2015/01/01. janeiro de 2015;9(1):BC01-BC3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737971>
25. Cardoso LM. **Efeitos de tinturas de café na osteoporose e no diabets e do flavonoide hesperidina na osteoporose** [Internet]. Universidade Federal de Viçosa; 2008. Disponível em: <http://www.sbicafe.ufv.br/bitstream/handle/123456789/270/214987f.pdf?sequence=1>
26. Oliveira EMS. **Efeito modulador do café sobre a carcinogênese hepática induzida em ratos** [Internet]. Universidade Federal de Minas Gerais; 2007. Available at: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/MBSA-739HKL/1/disserta__o.pdf
27. Abreu RV. **Efeito promnésico e antioxidante do café no sistema nervoso central de ratos**. Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
28. Garambone E, Rosa G. **Possíveis benefícios do ácido clorogênico à saúde**. Aliment e Nutr. 2007;18:229.
29. Heath RD, Brahmabhatt M, Tahan AC, Ibdah JA, Tahan V. **Coffee: The magical bean for liver diseases**. World J Hepatol [Internet]. 28 de maio de 2017;9(15):689–96. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596816>





Estudo de Caso: Acesso aberto**AVALIAÇÃO DE CORANTES PARA DETERMINAÇÃO DE VENAÇÃO FOLIAR E PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DE PSIDIUM MYRTOIDES (ARAÇÁ-ROXO)**

Autores: Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho^{1,A},

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil.

Resumo

A espécie *Psidium myrtoides* encontrada no domínio Cerrado no Brasil apresenta escassos dados na literatura sobre o padrão de venação foliar e sobre sua prospecção fitoquímica preliminar. O trabalho visou avaliar diferentes corantes para determinação do padrão de venação e da prospecção fitoquímica do extrato hidroetanólico foliar. Foram coletadas 10 folhas sadias em 5 exemplares de *P. myrtoides*, para o experimento de identificação utilizando os seguintes corantes: azul de toluidina, fucsina, safranina e violeta de genciana. Para o segundo experimento, folhas sadias foram coletadas em duas sazonalidades, período (seco e chuvoso). Extratos foliares hidroetanólicos 70% (v/v) foram produzidos e analisados para: ácidos orgânicos, açúcares redutores e não redutores, alcaloides, flavonoides, saponinas espumílicas e hemolíticas, cumarinas, glicosídeos cardíacos, fenólicos, taninos, polissacarídeos, derivados de benzoquinonas, depsídeos e depsidonas, antraquinonas e duplas olefínicas. O uso dos corantes atípicos apresentaram excelentes resultados para distinção das estruturas morfológicas de venação, sendo boas opções para o estudo taxonômico. A análise fitoquímica apresentou resultados importantes para a maioria das classes químicas avaliadas, exceto para os compostos polissacarídeos, derivados de benzoquinonas e antraquinonas que apresentaram resultados negativos. Este estudo apresentou resultados inéditos que comporá os dados científicos sobre a sistemática vegetal para a correta classificação de *P. myrtoides* a partir da análise de venação foliar. Os corantes empregados na diferenciação de estruturas de venação poderão ser utilizados para outros estudos com esta e como novas opções para determinação de outros padrões de venação em variadas famílias botânicas. Quanto aos resultados de prospecção fitoquímica, os extratos devem ser avaliados quanto a cada composto fitoquímico e sua concentração, observando ser uma espécie vegetal rica em diversificados compostos fitoquímicos importante para a indústria farmacêutica, agrícola, de biotecnologia e alimentícia.

^A Autor correspondente:

Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho – E-mail: – astronomoamadorgoias@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3443-4205>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.111> - Artigo recebido em: 13 de agosto 2020 ; aceito em 24 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuiram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Informações do Artigo

Palavras-chave:

Psidium
Myrtaceae
Fitoquímica

Keyword:

Psidium
Myrtaceae
Phytochemistry

Abstract

The specie *Psidium myrtoides* found in the Brazilian Cerrado Domain presents scarce data in the literature on the pattern of foliar venation and its preliminary phytochemical prospection. The objective of this work was to evaluate different dyes for determination of the venation pattern and the phytochemical prospection of the foliar hydroethanolic extract. 10 healthy leaves were collected in 5 exemplary of *P. myrtoides* for the diaphanization experiment using the following dyes: toluidine blue, fuchsin, safranin and gentian violet. For the second experiment, healthy leaves were collected in two seasonal periods (dry and rainy). 70% (v/v) hydroethanolic leaf extracts were produced and analyzed for: organic acids, reducing and non-reducing sugars, alkaloids, flavonoids, foamy and hemolytic saponins, coumarins, cardiac glycosides, phenolics, tannins, polysaccharides, benzoquinone derivatives, depsides and depsidones, anthraquinones and olefinic doublets. The use of atypical dyes presented excellent results to distinguish the venom morphological structures, being good options for the taxonomic study. Phytochemical analysis presented important results for most of the chemical classes evaluated, except for the polysaccharide, benzoquinone and anthraquinone compounds that showed negative results. This study presented results that will compose botanical scientific data for the correct classification of *P. myrtoides* from the analysis of leaf venation. The dyes used in the differentiation of venation structures may be used for other studies with this and as new options for determining other venation patterns in various botanical families. Regarding the results of phytochemical prospecting, the extracts should be evaluated for each chemical compound, observing that it is a plant species rich in diverse chemical compounds important for the pharmaceutical and food industry.

Introdução

O araçá-roxo (*Psidium myrtoides*) é uma das 4.000 espécies que compõem a Família *Myrtaceae*, sendo uma espécie arborícola e frutífera nativa do domínio Cerrado (1). O gênero *Psidium* apresenta ampla distribuição ocorrendo desde o México até a Argentina (2). Onde apresenta também, três centros aparentes de diversificação: no Oeste das Índias Ocidentais; Sul do Brasil e Paraguai; e norte da América do Sul, incluindo o Peru, Venezuela e Guianas.

De acordo com Soares et al. (3), estudos deste táxon ainda são escassos, face ao elevado número de espécies nativas e a grande importância que representam no meio florestal e ecológico. A Família *Myrtaceae* é uma das mais complexas da flora brasileira, a esta complexidade se deve ao resultado do tamanho da família, das semelhanças morfológicas entre os diferentes gêneros e espécies, e principalmente da falta de estudos (4). Trabalhos realizados por Laudrum e Kawasaki (5), e Mc Vaugh (6), onde estudaram a morfologia dos gêneros americanos da Família *Myrtaceae*, foram de fundamental importância para caracterização dessa família nas espécies de mirtáceas no Brasil (7).

O estudo morfológico das folhas desempenha importante papel nos estudos de sistemática para a caracterização e identificação do táxon (8,9). Além disso, as folhas também são utilizadas em estudos paleobotânicos por linhas evolutivas das plantas, apresentando o melhor e mais confiável meio de identificação da espécie em estudo (10). A diafanização torna semitransparentes os tecidos biológicos para a caracterização da arquitetura foliar, onde em seguida são aplicados corantes que expressam a estrutura foliar, como a venação, contribuindo para correta identificação taxonômica (11).

Outro ponto importante são os estudos fitoquímicos para essa família botânica, onde ainda pouco se conhece sobre os fitocompostos encontrados no extrato foliar. De acordo com Bezerra et al. (12), os poucos dados giram entorno do conhecimento empírico pela medicina popular. Haja vista que, as várias espécies de *Psidium* possuem ações

terapêuticas como agente anti-inflamatório, na cicatrização, nos tratamentos da leucorréia, hemorroidas e nas desordens menstruais utilizadas pela população.

O presente estudo visa determinar através de diferentes corantes atípicos para determinação de venação foliar e avaliar por prospecção fitoquímica preliminar do extrato hidroetanólico 70% (v/v) em duas épocas do ano do araçá-roxo (*Psidium myrtoides*), visando ampliar o conhecimento taxonômico e fitoquímico desta espécie frutífera brasileira aos estudos de farmacobotânica.

Métodos

Diafanização

As folhas foram coletadas em 10 exemplares localizados no setor de plantas medicinais do IF Goiano, com as coordenadas 17°48'16,1"S 50°54'07.4"W. O material foi coletado na região basal e mediana dos caules. As folhas foram lavadas em água corrente. Uma exsicata foi depositada no Herbário do IF Goiano, com o Voucher HRV: 4048.

Foram utilizadas 32 folhas para a análise de venação foliar. O processo de diafanização utilizado seguiu conforme proposto por Amede et al.(13), e Shobe e Lersten (14), com modificações. Inicialmente, as folhas foram imersas em 100 mL de uma solução de álcool etílico 95% e sabão líquido na proporção (10:5) (v/v), o material foi armazenado em frasco hermético por 20 dias até remoção total o parcial dos pigmentos. Em seguida, as folhas foram lavadas em água corrente e transferidas para um frasco hermético contendo 100 mL de

uma solução de NaOH 5% (p/v) por 24 horas. Após este período, as folhas foram novamente lavadas em água destilada; em seguida foram colocadas em frasco hermético contendo 100 mL de uma solução de hipoclorito de sódio a 12% (v/v) por 12 horas, lavando novamente em água destilada.

As folhas passaram por desidratação em série etanólica crescente (30, 50, 70 e 95%) por 30 minutos para cada etapa; logo a seguir foram imersas em 100 mL de uma solução de acetato de etila e etanol (1;1) (v/v) por 2 horas. Para a diafanização diferencial, foram utilizados diferentes corantes: soluções aquosas de azul de toluidina 1% (p/v) e safranina, fucsina 1% (v/v) e violeta genciana 1% (v/v). O material foi imerso em cada corante separadamente por 30 minutos e em seguida o excesso de corante foi retirado com uma solução de álcool etílico 70% (v/v).

As folhas coradas foram imersas em solução de acetato de etila e etanol, por 24 horas armazenado em geladeira a 4 °C. Em seguida a solução foi substituída por acetato de etila ficando em geladeira a 4 °C por 12 horas. Logo em seguida, o material foi imerso em glicerol em placas de Petri. A determinação do padrão de venação foliar de rede maior, foi inicialmente realizada por escaneamento utilizando impressora Hp Photosmart C4480, para a rede menor de nervuras, foram realizadas em estereomicroscópio e em microscópio óptico com câmera acoplada. Para a classificação dos padrões de nervação utilizou-se os tipos básicos definidos por Hickey (15) e Manual Leaf Architecture (16).

Análise fitoquímica preliminar

Preparo dos extratos hidroetanólicos 70% (v/v)

As folhas foram coletadas em duas épocas do ano para verificação dos compostos fitoquímicos nos mesmos indivíduos vegetais. O material foi coletado sempre nas primeiras horas da manhã entre as 7 e 9 horas, e armazenadas em saco plástico de cor preta. As folhas foram inicialmente lavadas em água corrente para completa retirada de sujidades. Cerca de 100 g de material foliar fresco, foram acrescidos com 250 mL de uma solução aquosa de álcool etílico 70% (v/v) por 7 dias em frasco âmbar, armazenado em local ao abrigo da luz e calor. Logo após, o extrato foi filtrado em papel de filtro qualitativo e o sobrenadante foi armazenado em frasco âmbar e mantido em geladeira a 4 °C até análises.

Análises fitoquímicas qualitativas

Foram avaliados os seguintes compostos químicos: ácidos orgânicos, açúcares redutores e não redutores, alcaloides, flavonoides, saponinas espumídicas e hemolíticas, compostos cumarínicos, compostos glicosídicos cardiotônicos, compostos fenólicos, taninos, polissacarídeos, catequinas, benzoquinonas, naftoquinonas e fenantraquinonas, depsídeos e depsidonas e antraquinonas conforme descritos por Henriques et al. (17), Barbosa et al. (18), Kloss et al. (19), Menezes Filho et al. (20), Silva et al. (21), Gomes et al. (22), Gomes et al. (23). Os

ensaios basearam-se na observação visual das modificações de cor, formação de precipitado e hemólise após a adição de reagentes específicos.

Resultados

De acordo com Fonsêca et al. (6) e Harper e Freeling (24), as folhas são estruturas vegetais simétricas, achatadas bilateralmente, advindas de células laterais do meristema apical do caule em padrões que variam com as espécies. Na **figura 1**, estão apresentados limbos foliares corados com diferentes corantes atípicos e com safranina para *P. myrtoides*.

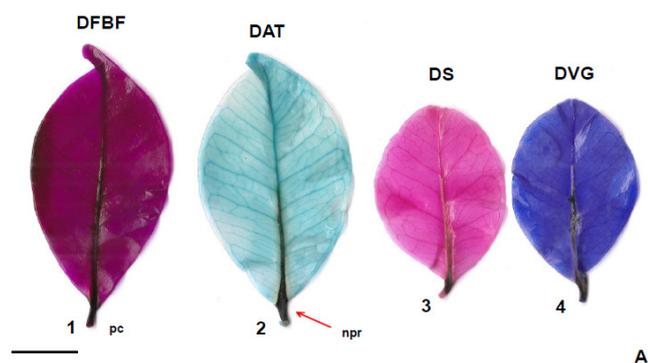


Figura 1. Limbos foliares de *P. myrtoides* no plano adaxial. **1 (A)** – DFBF Diafanização Fucsina Básica Fenólica, **2 (A)** – DAT Diafanização Azul de Toluidina, **3 (A)** – DS Diafanização Safranina e **4 (A)** – DVG Diafanização Violeta de Genciana. Escala: 1 cm. pc: pecíolo, npr: nervura primária retilínea.

Na **figura 1** estão apresentados limbos foliares simples de *P. myrtoides*, apresentando estrutura morfoanatômica anfi-hipoestomática, com apenas uma nervura primária, nítida, afilando-se em direção ao ápice, curso retilíneo, sem ramificações; uma média de 34 nervuras secundárias que originam de maneira alterna na base até o ápice; amplamente espaçadas com leve regularidade ao longo da folha. Vênulas simples e ramificadas, presença de nervura marginal coletora formada pelas terminações de nervuras terciárias, quartenárias e quindenárias; traqueídes terminais.

Os tricomas tectores apresentaram maior quantidade na base da nervura primária e menor quantidade na base das nervuras secundárias no plano adaxial. Já Gomes et al. (25), discutem sobre a quantidade de tricomas tectores mais abundantes na face abaxial do gênero *Psidium*.

A lâmina foliar possui aspecto convexo, pinado, base peciolar inchada próxima ao nó, glabra, base assimétrica, apresentando comprimento mediano, base cuneada em linha reta, pecíolo marginal, ápice retuso, base com margens inteiras e unilobulada. Apresenta nervura secundária do tipo camptódromobroquidódromo. No estudo realizado por Cardoso e Sajo (26), os pesquisadores analisaram outras espécies da Família *Myrtaceae* como *Myrrhinum atropurpureum*, *P. firmum* e *Acca sellowiana* onde encontraram padrão de nervação do tipo camptódromobroquidódromo. As nervuras secundárias apresentam tamanho uniforme em direção da base.

Ainda na **figura 1**, é possível observar que todos os quatro corantes empregados após a diafanização, apresentaram excelentes resultados. Em **1 (A)** a fucsina evidenciou bem as nervuras, primária e secundária; já em **2 (A)** o azul de toluidina é possível ver um número maior de nervuras, primária, secundária e algumas terciárias de maior diâmetro.

Na **figura 2**, estão apresentadas estruturas anatômicas da morfologia do limbo foliar corados com fucsina, azul de toluidina e violeta de genciana para *P. myrtoides*.

Na **figura 2**, observam-se nas estereomicrografias de limbos foliares em plano adaxial, onde é possível observar inúmeras nervações superiores apresentando ramificações (A, B e C). Na **figura 2** prancha (C), é possível verificar quanto à nervura primária com padrão pinado partindo da base ao ápice foliar. Trabalho realizado por Lima et al. (27), onde analisaram a arquitetura foliar da Família

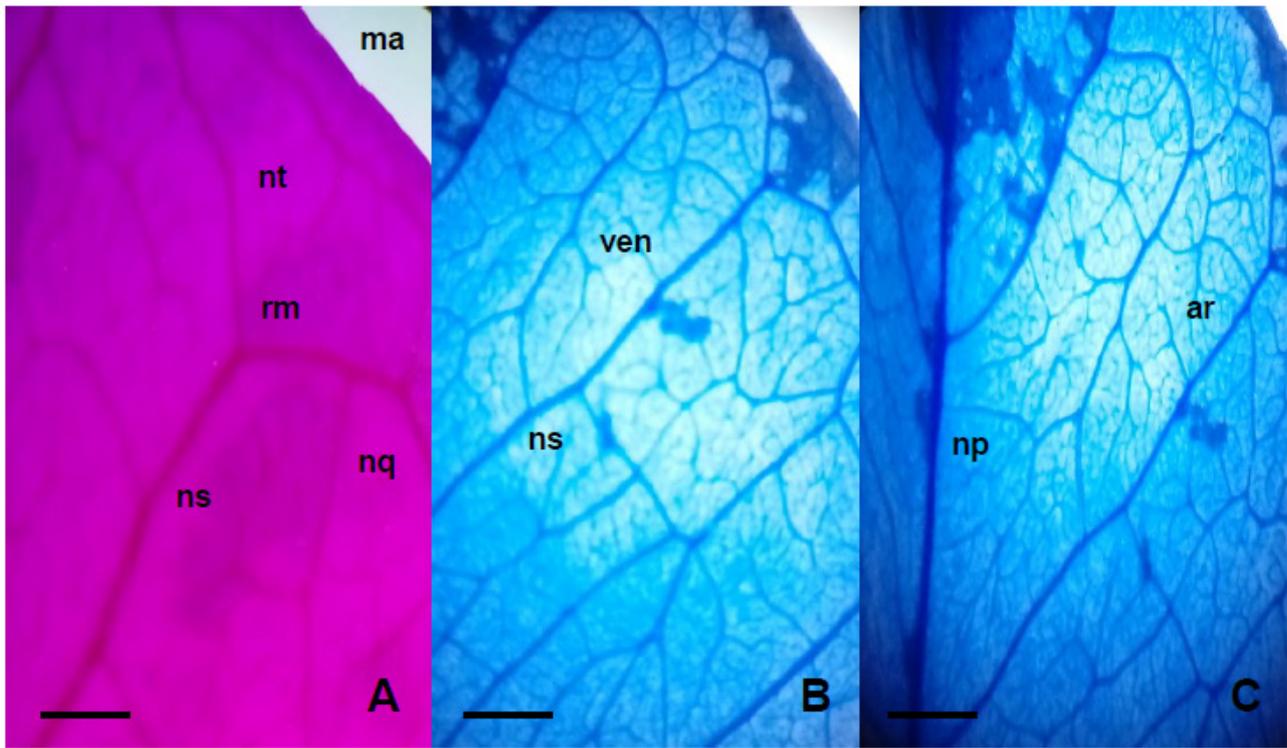


Figura 2. Estereomicrografias 2 (A) – Limbo foliar adaxial corado com fucsina básica fenólica; 2 (B) – Limbo foliar adaxial corado com azul de toluidina e 2 (C) – Limbo foliar adaxial corado com violeta de genciana (*P. myrtiloides*). Escala A = 20 μ m, B = 15 μ m e C = 10 μ m. np: nervura principal, ns: nervura secundária, nt: nervura terciária, nq: nervura quaternária, rm: ramificação, vem: vênula, ar: aréola e ma: margem foliar.

Rubiaceae, encontraram padrões equiparados ao deste estudo para a Família *Myrtaceae*.

Na **figura 3**, estão apresentadas as estruturas anatômicas dos limbos foliares face adaxial corado com azul de toluidina em (A), e violeta de genciana e em (B).

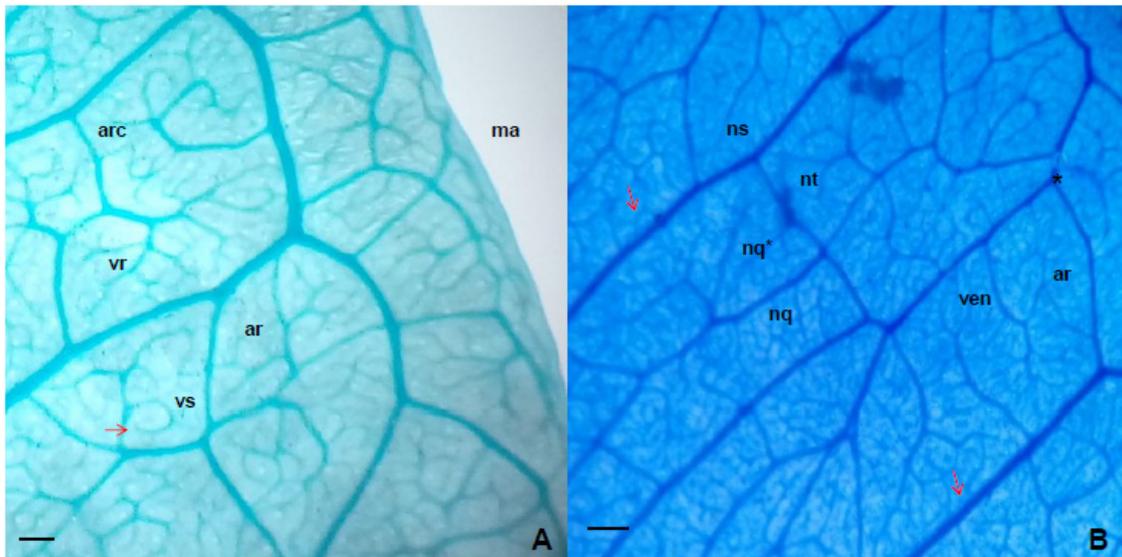


Figura 3. Estereomicrografias 3 (A) – Limbo foliar adaxial corado com azul de toluidina e 3 (B) – corado com violeta de genciana. Escala: A = 30 μ m e B = 20 μ m. arc: arco, vr: vênula ramificada, vs: vênula simples, ar: aréola, ma: margem foliar, nt: nervura terciária, nq: nervura quaternária, nq*: nervura quintenária, ven: vênula, asterisco: interligação entre nervuras e seta traqueides terminais.

Na **figura 3** prancha (A), empregando safranina usualmente utilizada, é possível observar um número superior de nervuras e vênulas simples e ramificadas e em (A) onde foi aplicado violeta de genciana pode-se notar uma coloração mais intensa que evidenciou bem todas as nervuras, aréolas e vênulas simples e ramificadas. Portanto os corantes atípicos, azul de toluidina, fucsina e violeta de genciana demonstraram serem ótimos corantes equiparáveis a safranina para determinação da venação foliar. Na **figura 3** pranchas (A e B), observam-se o padrão de nervação terciária em reticulado aleatório, com curso ramificado, moderadamente desenvolvido e fortemente impresso. A nervura quaternária é do tipo dicotômico. Na Figura 3 prancha (A), a venação de fim de margem da lâmina foliar é do tipo loops incompletos e sem dentes; aréolas

moderadamente bem desenvolvidas formando entre 3 a 4 lados; vênulas ramificadas com 1 a 3 ramificações; e nas vênulas simples e ramificadas com traqueides terminais. Na Figura 3 prancha (B), a nervura secundária apresenta diâmetro médio, seguido de diâmetro menor para nervura terciária, quaternária e quinquenária; interligação entre nervuras terciária e quaternária; vênulas terminais livres formando entre 1 a 6 ramos. Padrões próximos ao deste estudo foram observados por Lima et al. (27), para a Família *Rubiaceae* (*B. spinosa*, *B. verticillata*, *C. rigida*, *H. apiculatum*, *E. depauperata* e *M. salzmannianus*).

Na **figura 4**, estão apresentados os limbos foliares face adaxial corado com safranina em (A), azul de toluidina em (B), violeta de genciana em (C e D), demonstrando as estruturas de venação foliar e tricomas tectores.

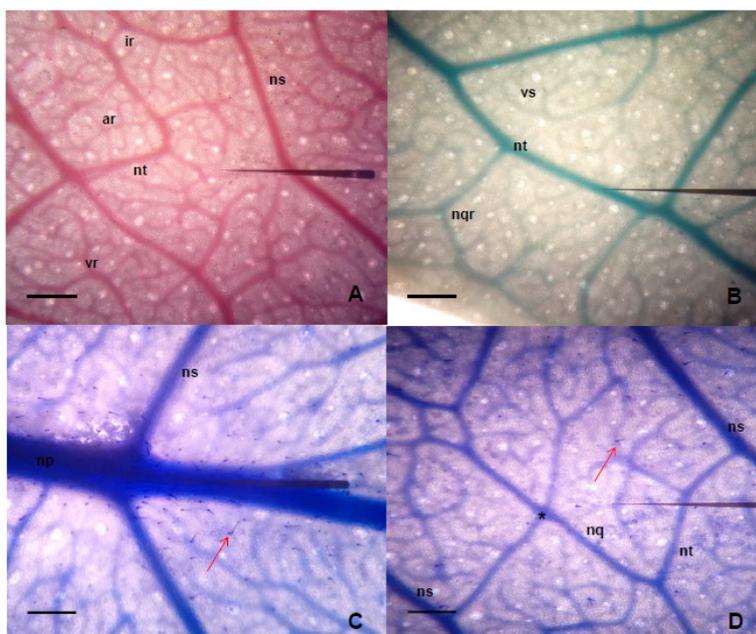


Figura 4. Micrografias 4 (A) – Limbo foliar adaxial corado com safranina; 4 (B) – corado com azul de toluidina; 4 (C e D) – corado com violeta de genciana (*P. myrtooides*). Escala: A = 40 μ m, B = 50 μ m, C = 200 μ m, D = 45 μ m. ir: interseção ramificada, ar: aréola, nt: nervura terciária, vr: vênula ramificada, ns: nervura secundária, nqr: nervura quaternária ramificada, np: nervura principal, asterisco: interligação entre nervuras, cabeça de seta (preta) (A) traqueides terminais, ponta de seta (preta) (B) calibre nervura terciária entre ramificações, cabeça de seta (preta) (C) calibre nervura primária, (D) ponta de seta (preta) ramificação de vênula ramificada e seta (vermelha) tricoma tector (mono) (C e D) .

Na **figura 4** pranchas (**A e D**), é possível verificar nervuras quaternárias dicotômicas; na Figura 4A aréolas moderadamente desenvolvidas apresentando FEVs com 2 ou mais ramificações; nervuras terciárias reticuladas aleatoriamente, sinuosas e com ramificações. As pontuações brancas na Figura 4 pranchas (**A, B, C e D**), pertencem a estruturas secretoras, cuja morfologia apresenta secção circular ou piriforme, com dimensões superiores as do parênquima paliçádico, as células centrais apresentam mais claras. Estas estruturas também foram observadas por Sabert et al. (7), para *C. guaviroba* na face adaxial.

O mesmo também foi observado por Donato et al. (28), na face adaxial foliar em *E. brasiliensis*. Estas estruturas estão presentes no parênquima paliçádico apresentando cavidades secretoras adjacentes à epiderme, estas estruturas também são observadas em alguns casos na face abaxial foliar do mesófilo (28).

Tricomas tectores unicelular foram observados em maior quantidade na face adaxial na área da nervação primária e em menor quantidade na nervação secundária Figura 4 prancha (C). Já Martins et al. (29), avaliaram a lâmina foliar de *O. gratissimum* onde encontraram número superior de tricomas na área superficial da face adaxial em plantas mantidas em pleno sol. De acordo com Larcher (30), a densa quantidade de tricomas na superfície foliar possui importante característica agindo como filtro capaz de alterar a radiação de luz direta, aumentando a reflexão, agindo como agente minimizador dos efeitos da radiação intensa nos tecido fotossintetizador.

Na **tabela 1**, estão apresentados os resultados da prospecção fitoquímica realizada nos extratos foliares hidroetanólicos 70% em duas sazonalidades de *P. myrtooides*.

fitoquímicos em *P. myrtooides*. Os ácidos orgânicos foram positivos nas duas amostras; os açúcares redutores foram observados apenas na amostra 1, já os açúcares não redutores na amostra 2. Os alcaloides e flavonoides também foram positivos em ambas as amostras. Resultados similares foram obtidos por León et al. (31), onde analisaram dois processos de extração para extratos foliares clorofórmicos de *C. uniflora*, encontrando a classe de flavonoides. Os flavonoides possuem ação anti-inflamatória, apresentando uma nova fonte para o desenvolvimento de novos fármacos Orsi et al. (32). Saponinas espumídicas não foram observadas em nenhum dos extratos avaliados.

Já a presença de saponina hemolítica foi observada em ambas as amostras; as cumarinas também estão presentes nos extratos avaliados. O mesmo foi observado por León et al. (31), nos extratos foliares clorofórmicos de *C. uniflora*. As cumarinas apresentam importantes ações como anticoagulante, vasodilatadora e em analgesia local Cassini (33). Os glicosídicos cardíacos foram observados nas duas amostras de extrato foliar, compostos fenólicos também foram observados; Os compostos tanínicos apresentaram reação com coloração azul identificando a presença de taninos hidrolisáveis. Os taninos são amplamente empregados na terapêutica natural devido a sua ação antioxidante, hipocolesterolêmica e

Tabela 1. Prospecção fitoquímica preliminar para o extrato foliar hidroalcoólico (70%) (v/v) de (*Psidium myrtooides*) em dois períodos de coleta (1/semestre) meses de (jan. fev., mar. Abr.) e (2/ semestre) meses (ago., set., out., nov.).

Análises	Resultados	
	1/ semestre	2/ semestre
Ácidos orgânicos	+	+
Açúcares Redutores	+	-
Açúcares não redutores	-	+
Alcaloides		
Reativo de Mayer	+	-
Reativo de Wagner	+	-
Reativo de Libermann-Burchard	+	+
Flavonoides	+	+
Saponinas espumídicas	-	-
Saponinas hemolíticas	+	+
Cumarinas	+	+
Glicosídeos Cardíacos		
Reativo de Kedde	+	+
Reativo de Keller-Killiani	-	+
Reativo de Baljet	+	+
Reativo de Raymond-Marthoud	+	+
Fenólicos	+	+
Taninos	AZ +	AZ +
Polissacarídeos	-	-
Catequinas	-	-
Benzoquinonas, naftoquinonas e fenantraquinonas	-	-
Depsídeos e depsidonas	+	-
Antraquinonas	-	-
Duplas olefínicas	+	+

(+) positivo (-) negativo), AZ + = (Azul) positivo para Taninos hidrolisáveis.

Na **tabela 1**, observam-se os resultados obtidos em diferentes épocas do ano para os compostos antitumoral Menezes Filho et al. (20), Tian (34). Os compostos polissacarídeos e derivados de benzoquinonas não foram detectados em nenhuma das amostras. Estes compostos apresentam ação expectorante, na produção de medicamentos anticonvulsivante e para tratamento de leishmaniose (20,35,36). Os compostos depsídicos e depsidonas foi positivo apenas na amostra 1. Estes compostos possuem ação analgésica, antipirética e como agente antioxidante (37). Antraquinonas não foram observadas em nenhum dos extratos,

já as duplas olefínicas foram observadas nos dois extratos analisados.

Referências

1. Gomes CC, Moura TM. Estrutura genética em populações de plantas do Cerrado. Rev Agrotec. 2010;1:33-51.
2. Soares-Silva LH, Proença CEB. A new species of *Psidium* L. (Myrtaceae) from southern Brazil. Bot J Linn Soc. 2008;158:51-4.
3. Soares ID, Nogueira AC, Grabias J, Kuniyoshi YS. Caracterização morfológica de fruto, semente e plântula de *Psidium rufum* DC. (Myrtaceae). Iheringia. 2017;72(2):221-7.
4. Souza VC, Lorenzi H. Botânica Sistemática – Guia ilustrado para a identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG II. Nova Odessa: Plantarum; 2008.
5. Landrum LR, Kawasaki ML. The genera of Myrtaceae in Brazil: an illustrated synoptic treatment and identification keys. Brittonia. 1997;49(4):508-36.
6. McVaugh R. The genera of American Myrtaceae. Taxon. 1968;17(4):354-418.
7. Saibert PCS, Romagnolo MB, Albiero ALM. Comparação morfológica de folhas de *Campomanesia xanthorcapa* O. Berg e *Campomanesia guaviroba* (DC.) Kiaersk. (Myrtaceae) como contribuição a farmacognosia. Vis Acad. 2018;19(3):5-27.
8. Fonsêca LCM, Proença CEB, Gonçalves EG. Descrição do padrão de venação em *Spathicarpa* Hook. Acta Bot Bras. 2007;21(1):213-21.
10. Hickey LJ, Taylor DW. The leaf Architecture of *Ticodendron* and the Application of foliar characters in discerning its relationships. Annals of the Miss Bot Gard. 1991;78:105-30.
11. Kraus JE, Arduin M. Manual básico de métodos em morfologia vegetal. Rio de Janeiro: EDUR; 1997.
12. Bezerra JEF, Lederman IE, Silva Juniuor JF, Proença CEB. Araçá. In: Vieira RF, Costa TSA, Silva DB, Ferreira FR, Sano SM. (Editores). Frutas nativas da região Centro-Oeste do Brasil. Brasília: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia; 2006.
13. Amede SC, Graciano-ribeiro A, Rezende MH, Faria MT. Morfo-anatomia e histoquímica foliar de *Azadirachta indica* A. Juss. (Neem) (Meliaceae), cultivadas em Goiás. Rev Elet Edu Facul Ara. 2015;7:65-89.
14. Shobe WR, Lersten NR. A techniques for clearing and staining Gymnosperm leaves. Bot Gazette. 1967;128(2):150-2.
15. Hickey LJ. A revised Classification of the Architecture of dicotyledonous leaves. In: Metcalfe CR, Chalk L. (Ed.). Anatomy of the dicotyledons, v. 1, 2nd, Ed. Oxford: Claredon Press; 1979.
16. LEAF OF ARCHITETURE WORKING GROUP. Manual of leaf Architecture-morphological description and categorization of dicotyledonous and net veined monocotyledonous angiosperms; 2009.
17. Henriques SVC, Almeida SSMS. Identificação do caráter medicinal da espécie *Curatela americana* por meio das folhas. Est Cient. 2013;3(2):89-97.
18. Barbosa WLR, Quignard E, Tavares ICC, Pinto LN, Oliveira FQ, Oliveira RM. Manual para análise fitoquímica e cromatográfica de extratos vegetais. UFPA-PA. Rev Cient, 2004;4:1-19.
19. Kloss LC, Albino AM, Souza RG, LIMA RA. Identificação de classes de metabólitos

- secundários do extrato etanólico de *Piper umbellatum* L. (Piperaceae). SOUT AMER J Basic Educ, Tec Techn. 2016;3(2):118-28.
20. Menezes Filho ACP, Castro CFS. Prospecção fitoquímica preliminar dos frutos do jatobá-do-cerrado (*Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne) e murici-bravo (*Byrsonima coccolobifolia* Kunth). Glob Sci Techn. 2018;11(3):241-55.
21. Silva NLA, Miranda FAA, Conceição GM. Triagem fitoquímica de plantas de cerrado, da área de proteção ambiental municipal de Inhamum, Caxias, Maranhão. Rev Sci Plen. 2010;6(2):1-17.
22. Gomes NM, Martins RL, Almeida SSMS. Análise preliminar fitoquímica do extrato bruto das folhas de *Nephrolepis pectinata*. Est Cien. 2017;7(1):77-85.
23. Gomes EMC, Pena RCM, Almeida SSMS. Composição fitoquímica e ação fungicida de extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* sobre *Quambalaria eucalypti*. Bio Ama. 2016;6(4):54-8.
24. Harper L, Freeling M. Studies on early leaf development. Current Opinion in Biotechnology. 1996;7:139-44.
25. Gomes SM, Somavilla NSD, Gomes-Bezerra KM, Miranda SC, De-Carvalho OS, Graciano-Ribeiro D. Anatomia foliar de espécies de Myrtaceae: contribuição à taxonomia e filogenia. Acta Bot Bras. 2009;23:223-38.
26. Cardoso CMV, Sajo MG. Nervação foliar em espécies brasileiras de Myrtaceae Adans. Acta Bot Bras. 2006;20(3):657-69.
27. Lima MPS, Soares A, Sousa JLR, Carvalho MS, Porto JMP, Braga FT. Leaf Architecture of Rubiaceae Juss. From caatinga vegetation in Brazil. Biota Neo. 2019;19(1):e20170473.
28. Donato AM, Morretes BL. Anatomia foliar de *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) proveniente de áreas de restinga e de floresta. Braz J Pharmac. 2007;17(3):426-43.
29. Martins JR, Alvarenga AA, Castro EM, Silva APO, Alves E. Anatomia foliar de plantas de alfavaca-cravo cultivadas sob malhas coloridas. Ciên Rural. 2009;39(1):82-7.
30. Larcher W. Ecofisiologia vegetal. São Carlos: RiMA Artes e Textos, 2004.
31. León JAM, Fuentes DP, Rodríguez ET, Espinosa RH, García AF, Armas MS. Composición fitoquímica y actividad antibacteriana de los extractos clorofórmicos de las hojas de *Cassia uniflora* Mill. Rev Cub Plan Medi. 2018;23(1).
32. Orsi PP, Seito LN, Di Stasi LC. *Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne: A tropical medicinal plant with intestinal antiinflammatory activity in TNBS model of intestinal inflammation in rats. J Ethno. 2014;151:380-385.
33. Cassini J. Utilização de enzimas para a obtenção de óleos essenciais e cumarinas da casca de *Citrus latifolia* Tanaka. 2010. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia), Universidade de Caxias do Sul, RS, f. 60.
34. Tian Y, Zou B, Li C-M, Yang J, Xu S-F, Hagerman AE. High molecular weight persimmon tannin is a potente antioxidant both *ex vivo* and *in vivo*. F Res Inter. 2012;45(1):26-30.
35. Micheletti AC, Beatriz A. Progressos recentes na pesquisa de compostos orgânicos com potencial atividade leishmanicida. Rev Virt Quím. 2012;4(3):268-286.
36. Barroso ICE, Oliveira F. Caracterização farmacognóstica dos frutos de *Cordia sellowiana* Cham. e de *Cordia myxa* L. (Boraginaceae Jussieu). Rev Bras Farmac. 2009;19(2A):458-70.
37. Chomcheon P, Wiyakrytta S, Sriubolmas N,

Ngamrojanavanich N, Kengtong S, Mahidol C, Ruchirawat S, Kittakoop P. Aromatase inhibitory, radical scavening and antioxidant activities of depsidones and diaryl ethers from the endophytic fungus *Corynespora cassiicola* L36. Phyt. 2009;70:407-13.

Estudo de Caso: Acesso aberto**FATORES ASSOCIADOS À BAIXA ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDOS POR UM CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE**

Autores: Dante Ferreira Oliveira^{1,A}; Aline Senda Moraes²; Antonio Carlos da Silva Sena²; Camila Vicentini Pereira²; Ellen da Silva Bezerra²; Karine Kirihara Silva²; Sthéfany Keller Silveira Durão²

¹Docente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo - Brasil

²Discente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo - Brasil

Resumo

Introdução: O problema com a adesão a farmacoterapia é influenciado por diversos fatores que afetam significativamente os pacientes, o que constitui um desafio a ser solucionado. Dessa forma o levantamento de dados sobre este assunto em unidades de saúde constitui uma ferramenta para o farmacêutico e equipe de saúde na busca por uma resolução desse problema. **Objetivo:** Expor os principais fatores que levaram os pacientes atendidos pelo Centro Integrado de Saúde da Universidade Anhembi Morumbi a não continuar com a farmacoterapia. **Métodos:** Os dados foram coletados em consulta médica através de um formulário estruturado partir do método Dáder. Cada caso foi estudado e classificado conforme o Problema Relacionado ao Medicamento (PRM) e se necessário aplicada a intervenção farmacêutica. Desta forma, construiu-se um perfil para análise, com base em problemas que levaram a não adesão, prescritor, sexo, faixa etária e escolaridade. **Resultados:** O maior problema em relação à adesão está relacionado a aquisição dos medicamentos, seguido por reações adversas. Do total de prescrições emitidas, 72% se referem às prescrições realizadas por neurologistas e reumatologistas. A maioria dos pacientes com baixa adesão farmacoterapêutica é do sexo feminino, e, de todos os pacientes, 60% possuem faixa etária acima de 50 anos, sendo esses os que mais abandonam o tratamento, devido ao uso de polifarmácia, ou esquecimento da administração das doses. **Conclusão:** De acordo com os resultados obtidos, os fatores que potencializam a baixa adesão ao tratamento farmacoterapêutico são: aquisição dos medicamentos, reações adversas, sexo e idade do paciente.

^A Autor correspondente:

Dante Ferreira Oliveira – E-mail: dante.oliveira@anhembi.br – ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-2105-0659>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.113> - Artigo recebido em: 09 de setembro 2020 ; aceito em 21 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Abstract

Introduction: The problem with adherence to pharmacotherapy is influenced by several factors that significantly affect patients, which constitutes a challenge to be solved. Thus, the collection of data on this subject in health centre is a tool for the pharmacist and the healthcare team in the search for a solution to this problem. **Objective:** To expose the main factors that led patients treated by the Integrated Health Centre of Anhembi Morumbi University to not continue with pharmacotherapy. **Methods:** Data were collected in a medical consultation, through a form structured using the Dáder method. Each case was studied and classified according to the Drug-Related Problem (DRP) and, if necessary, applied to pharmaceutical intervention. In this way, a profile was built for analysis, based on problems that led to non-adherence, prescriber, sex, age and education. **Results:** The biggest problem in relation to adherence is related to the purchase of medications, followed by side effects. Of the total number prescriptions issued, 72% refer to prescriptions made by neurologists and rheumatologists. The majority of patients with low pharmacotherapies adherence are female, and, of all patients, 60 % are over the age of 50 years old, being those who most abandon treatment due to polypharmacy, or forgetting to administer doses. **Conclusion:** According to the results obtained, the factors that enhance low adherence to pharmacotherapies treatment are: purchase of medications, side effects, sex and age of the patient.

Informações do Artigo

Palavras-chave:

Farmacoterapia
Método Dáder
Adesão ao Tratamento

Keyword:

Pharmacotherapy
Dáder Method
Adherence to Treatment

Introdução

A adesão ao tratamento medicamentoso é um fator multidimensional que envolve questões socioeconômicas e culturais, atingindo diretamente os pacientes, e desta forma dificultando a acessibilidade aos recursos necessários para dar continuidade ao tratamento proposto pelo profissional da saúde. Por decorrência disto, complicações relacionadas a adesão estão gerando consideráveis problemas como, efeitos adversos recorrentes e falha no tratamento terapêutico[1]. A necessidade de uso simultâneo de dois ou mais medicamentos é uma realidade comum. As interações medicamentosas podem ocorrer entre medicamento-medicamento, medicamento-alimento e medicamento-droga, havendo efeitos adversos ou falha terapêutica. Podem se comportar de uma forma independente ou exercer uma interação entre eles, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico, quando aplicados, simultaneamente, a um paciente. Embora

possam causar danos, podem também ser favoráveis, mas tudo depende dos fatores ligados ao medicamento, ao paciente e as circunstâncias de uso dos medicamentos [2].

Um dos pontos que contribui para a ineficiência de tratamentos são as reações adversas a medicamentos (RAM). Sua definição segundo a Anvisa [3] se dá como: “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas”. Com o intuito de minimizar esses efeitos não desejados, é essencial incorporar farmacêuticos às equipes multiprofissionais para que o tratamento seja efetivo em sua adesão por parte do paciente [4,5,6].

O objetivo desse trabalho é expor os principais fatores que levaram os pacientes atendidos pelos alunos do curso de farmácia no Centro Integrado de Saúde da Universidade Anhembi Morumbi a não aderirem a farmacoterapia proposta em consulta com as especialidades de neurologia, reumatologia e endocrinologia no período de fevereiro de 2019 a março de 2020.

Materiais e métodos

O atual trabalho apresenta uma análise dos pacientes atendidos no Centro Integrado de Saúde (CIS) da Universidade Anhembi Morumbi desde Fevereiro de 2019 a Março de 2020, situada em São Paulo, SP, Brasil. Nesse processo contamos com a presença de uma equipe multidisciplinar em cada atendimento, composta de alunos do curso de medicina e de farmácia, para analisar os dados utilizados no trabalho foi necessário um farmacêutico e alunos da universidade para a avaliação de 70 prontuários. Os principais pontos observados e abordados foram problemas relacionados a não adesão da farmacoterapia, fatores associados a idade, sexo, escolaridade, e tipo de prescritor; foram observadas, reações adversas relacionadas aos medicamentos, problemas de aquisição, terapia interrompida com a melhora do paciente, esquecimento e

ineficiência medicamentosa por administração incorreta e falta de orientação necessária.

O método Dáder de acompanhamento farmacoterapêutico foi aplicado para avaliar os pacientes através do preenchimento do formulário utilizado pelos alunos em todos os atendimentos realizados. Esse método tem como objetivo identificar, classificar e intervir em problemas relacionados a história farmacoterapêutica do paciente, ou seja, aos problemas relacionados a medicamentos (PRM) utilizados e os problemas de saúde apresentados, a partir das informações fornecidas pelo próprio paciente, em entrevista feita pelos alunos. De acordo com o método empregado, a classificação dos problemas com os medicamentos identificados em cada atendimento segue os critérios estabelecidos na **tabela 1**.

Problemas Relacionados ao Medicamento (PRM)	
Necessidade	
PRM1	O paciente apresenta um problema de saúde por não utilizar a farmacoterapia que precisa.
PRM 2	O paciente apresenta um problema de saúde por utilizar um medicamento que não precisa.
Efetividade	
PRM 3	O paciente apresenta um problema de saúde por uma inefetividade não quantitativa da farmacoterapia.
PRM 4	O paciente apresenta um problema de saúde por uma inefetividade quantitativa da farmacoterapia.
Segurança	
PRM 5	O paciente apresenta um problema de saúde por uma insegurança não quantitativa de um medicamento.
PRM 6	O paciente apresenta um problema de saúde por uma insegurança quantitativa de um medicamento.

Tabela 1. Classificação dos casos avaliados pelo método Dáder. Problemas Relacionados ao Medicamento (PRM).

O presente estudo foi realizado de acordo com os critérios do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi através do parecer consubstanciado nº: 3.218.183, devidamente registrado na Plataforma Brasil.

Resultados

No presente estudo foram analisados 70 pacientes de ambos os sexos atendidos no Centro Integrado de Saúde (CIS), sendo que 30 demonstraram algum problema relacionado a não adesão a farmacoterapia. Ao fazer uma análise dos resultados apresentados, buscamos descobrir os maiores fatores que levaram à falta de adesão ao tratamento medicamentoso (**figura1**).

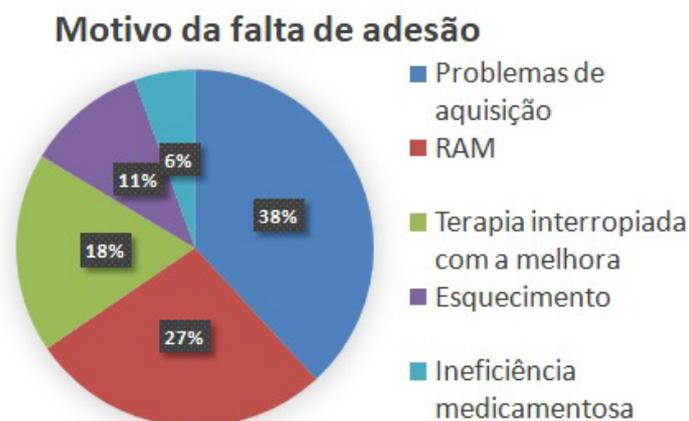


Figura 1 – Gráfico demonstrativo do percentual dos pacientes do Centro Integrado de Saúde (CIS), dos principais motivos da falta de adesão ao tratamento farmacoterapêutico.

Pode-se observar que os problemas relacionados à aquisição do medicamento foram mencionados por 38% dos pacientes, que alegaram problemas financeiros para adquirir os produtos. Além disso, relatou-se também dificuldade em encontrar os medicamentos nos centros de serviços de saúde. Além disso, 27% dos pacientes declararam alguma reação adversa aos medicamentos e 11% relataram esquecimento quanto ao horário correto da administração das doses. A conduta de descontinuar o tratamento ao sentir-se melhor foi citada por 18%, enquanto que 6% alegaram ineficiência do medicamento.

De acordo com a **figura 2** é notório o alto percentual de baixa adesão farmacoterapêutica vinda dos prescritores das áreas de neurologia e reumatologia. Isso pode ser explicado pelo fato de a maioria dos atendimentos realizados no CIS serem relacionados com essas especializações.

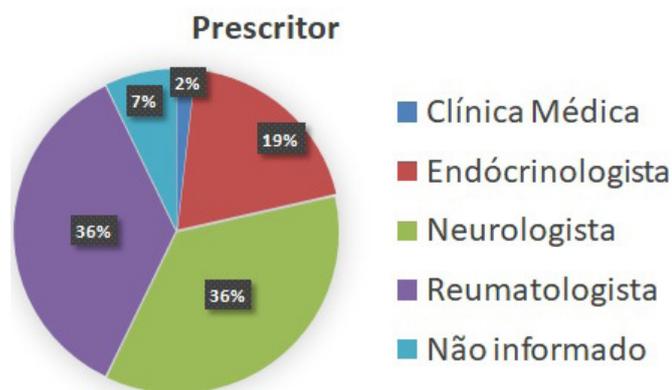


Figura 2 – Gráfico com o indicativo de percentual do número de prescrições feitas pelas especialidades estudadas, tendo como base os pacientes do Centro Integrado de Saúde (CIS).

Por outro lado, é possível verificar na figura 3 que a baixa adesão ao tratamento farmacológico é mais frequente em pacientes do sexo feminino (71%).

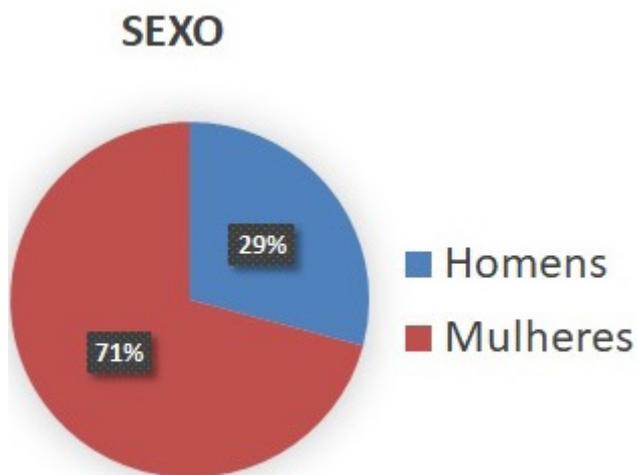


Figura 3 – Gráfico demonstrativo do percentual do número de pacientes do sexo feminino e masculino atendidos pelo Centro Integrado de Saúde (CIS).

A figura 4 mostra que, de um total de 100% de pacientes atendidos, 60% possuem mais que 50 anos e abandonaram o tratamento, para as faixas etárias de 30 a 49 anos e abaixo de 30 anos a frequência cai para 27% e 13% dos pacientes, respectivamente.

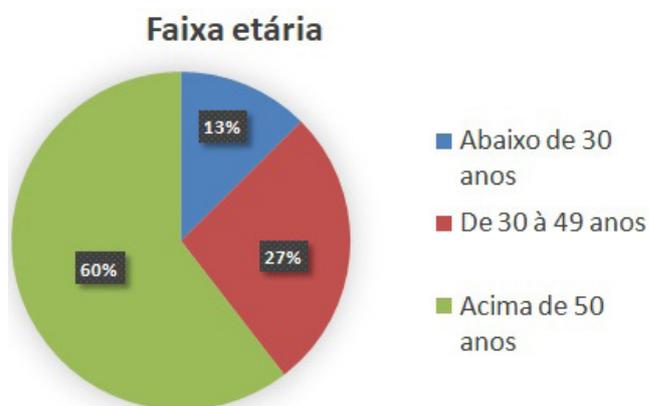


Figura 4 – Gráfico demonstrativo do percentual de pacientes do Centro Integrado de Saúde, e suas respectivas faixas etárias.

Por fim, ao usarmos como critério de avaliação a escolaridade dos pacientes (**figura 5**), foi possível constatar que 6% dos entrevistados não eram alfabetizados, 4% possuíam apenas o fundamental I completo e 6% o fundamental II. A quantidade de pacientes que concluíram o ensino médio e superior foi de 6% e 11%. A maior parte dos pacientes, 67%, não informou seu nível de escolaridade.

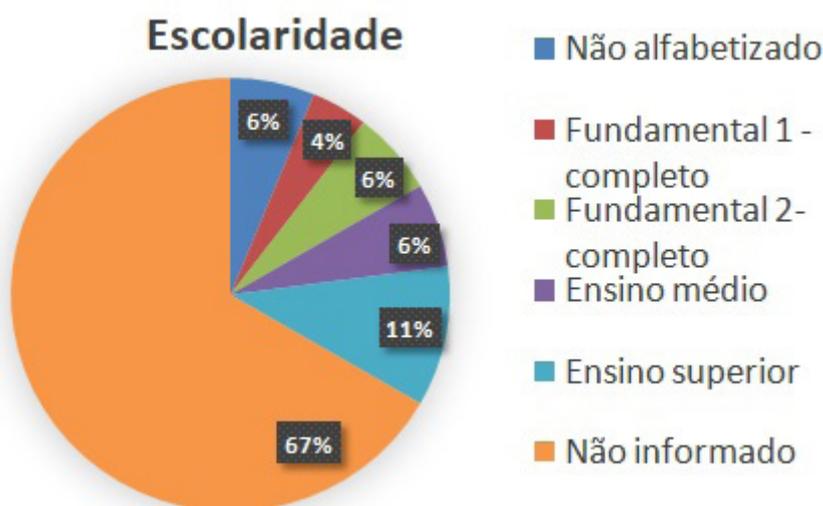


Figura 5 – Gráfico demonstrativo do percentual do nível de escolaridade informado por cada paciente entrevistado no Centro Integrado de Saúde.

Discussão

Em mais da metade dos motivos relacionados a adesão, aconteceram interrupções do tratamento por conta própria, do paciente, devido a problemas de aquisição, reação adversa ao medicamento (RAM), terapia interrompida com a melhora, esquecimento e ineficiência medicamentosa. Dessa forma podemos afirmar que, quando o médico prescreve determinado medicamento, ele está apenas dando início a um possível tratamento. Entretanto, para que o mesmo aconteça, é preciso que o paciente faça o uso recomendado, seguindo os critérios necessários para que os efeitos esperados sejam atingidos [7]. Muito se discute sobre a importância de seguir corretamente o tratamento prescrito e dos possíveis fatores que interferem

nesse processo. No entanto, existem muitos motivos para que o paciente interrompa o tratamento, pois a não adesão refere-se a um problema multifatorial, que abrange áreas não necessariamente ligadas apenas aos medicamentos e suas reações adversas, mas também a aspectos biopsicossociais [8]. Conforme Silveira e Ribeiro [9], a adesão é um processo em que o paciente é exposto a muitas influências que determinam sua aceitação e continuidade ao tratamento. Assim, garantir que a adesão seja realizada pelo paciente é uma tarefa difícil, pois envolverá fatores que demandam atenção contínua do profissional da saúde. Sendo assim o foco não deverá estar somente na doença, mas no doente, formando um vínculo de confiança entre o profissional e

o paciente, que será determinante para que o sucesso do tratamento seja alcançado.

Alguns dos fatores levantados neste estudo estão relacionados à decisão do paciente em interromper o tratamento, sem o conhecimento do profissional da saúde, por acreditar que o medicamento não está fazendo efeito. No entanto a ausência dos resultados esperados pode estar relacionada com o uso incorreto do medicamento, ou ainda devido a fases características de alguns tratamentos, como típicos sintomas de náuseas, cefaleia, perda de apetite, entre outras. Também foi constatado, em alguns casos, que o paciente deixa de tomar a medicação ao sentir que os sintomas da doença estão amenizados. Portanto, é necessário conscientizar o paciente das possíveis intercorrências que poderão acontecer durante o tratamento e auxiliá-lo na melhor compreensão do mesmo, diminuindo, assim, a chance de interrupção do planejamento farmacoterapêutico.

Outro grande problema encontrado é a dificuldade que diversos pacientes enfrentam ao adquirir os medicamentos prescritos pelos profissionais da saúde, seja pela ausência de recursos financeiros, ou pela indisponibilidade de medicamentos nos serviços de saúde pública. De acordo com o estudo publicado por Tavares e colaboradores [10], que analisou a disponibilidade dos medicamentos nas unidades de saúde pública no país, observou-se que os índices significativos de baixa adesão foram encontrados em pacientes que tiveram que arcar com o tratamento, em comparação com os que acessaram de forma gratuita. Por outro lado, Boing, Bertoldi, Bastos e Peres [11] identificaram que a maioria dos pacientes

entrevistados em sua pesquisa foram atendidos pelo SUS, e 78% disseram ter que comprar todos os medicamentos, embora uma parcela significativa alegasse que não possuía recursos financeiros para tal. Além do mais, os pacientes também se queixaram da falta dos medicamentos nas farmácias dos centros de saúde. Por fim, deve-se destacar os casos em que o prescritor receita medicamentos que não são padronizados pelo SUS, ou ainda prescreve produtos de alto custo sem apontar alternativas terapêuticas mais acessíveis.

Ainda nesse ponto, a literatura aponta que boa parte dos pacientes dizem ter um relacionamento inadequado com o prescritor e citam falta de clareza e convencimento na explicação sobre a forma de tratar a doença, impactando diretamente na farmacoterapia e consequentemente na eficácia terapêutica [12].

Isso posto, entendemos que é necessário ampliar e qualificar o acesso aos medicamentos essenciais e não essenciais, principalmente para os usuários do serviço público de saúde. Contudo, a simples oferta do medicamento não é suficiente, sendo que é preciso garantir seu uso correto. Conforme declarado por Remondi, Cabrera e Souza [13], é possível tornar a terapia mais simples e acessível através da atenção do profissional da saúde, bem como o entendimento do paciente quanto a importância de seu tratamento. Nesse sentido, o termo "adesão" expressa compreensão e cooperação determinada pelo cumprimento do paciente às recomendações médicas e à atenção do profissional de saúde às características próprias do indivíduo, formando assim uma aliança, em que cada qual possui

suas devidas responsabilidades[14,15].

Com relação ao sexo do paciente, apontou-se que a maioria dos indivíduos são do sexo feminino, o que também foi registrado pelo estudo de Tavares Nul e colaboradores [16]. Uma possível justificativa para esse resultado é o fato de que mulheres constituem um público com mais tendência a marcar consultas frequentemente em comparação com os homens [17].

Com relação a faixa etária, a maior parte dos pacientes que não aderiu ao tratamento corresponde aos que possuem 50 anos ou mais [18]. Os mesmos relatam que abandonam o tratamento ou pulam doses quando se sentem bem ou quando há alguma reação adversa. São citados ainda, como fatores impeditivos a dificuldade de leitura de embalagens e bula, bem como interações relacionadas ao uso da polifarmácia. Em conformidade com Lee VW [19], os idosos, devido a problemas comuns vinculados ao estilo de vida e saúde mental / física, possuem vários fatores que potencializam a falta de adesão ao tratamento farmacoterapêutico.

Ademais, pessoas da faixa etária de 30 a 49 anos, alegam que abandonam o tratamento, em virtude de reações adversas, como dores de cabeça, sono desregulado, tonturas e reações alérgicas, além de interações medicamentosas que geram outros problemas [20].

Nesse sentido foi possível observar que entre os pacientes das duas faixas etárias com maior índice de não adesão ao tratamento farmacoterapêutico, a maior parte não aderiu ao tratamento com anti-hipertensivos, sendo 44% dos pacientes da faixa etária de 30 – 49 anos e, praticamente, 100% da

faixa etária acima de 50 anos. Em ambos os casos, a alegação foi de esquecimento ou de interrupção do tratamento por suposta melhora dos sintomas. Este comportamento pode levar a um risco considerável uma vez que a hipertensão possui sintomas muitas vezes não observados pelo paciente, o que decorre de sua falta de compreensão sobre o curso da doença bem como a falta de atenção básica oferecida pelo profissional de saúde [21,22,23].

Finalmente, o estudo realizado detectou que a baixa adesão aos tratamentos é mais frequente em pacientes com baixa escolaridade. Tal fator possui correlação com outros problemas socioeconômicos como baixa renda e dificuldade de acesso ao serviço de saúde [24]. De fato, estudos apontam que quanto mais leigo é o indivíduo, menor é a aderência a intervenção medicamentosa. Pessoas com essas características tem dificuldade de reconhecer a necessidade de ajuda médica e não possuem conhecimento básico quanto a hábitos que podem prejudicar sua saúde. Nesse caso, quando orientados raramente mudam de comportamento o que faz com que doenças assintomáticas e crônicas como HAS, osteoporose e diabetes avancem para estágios mais críticos [25].

Para Barreto [26] o baixo nível acadêmico acarreta na dificuldade de compreender e aplicar as orientações do médico, farmacêutico ou profissional da saúde. Além disso, a complexidade de algumas recomendações para medicamentos de uso contínuo (administração em jejum, após as refeições, ou quaisquer outros horários, leitura da bula) faz com que esses pacientes, em especial, abandonem o tratamento precocemente [27].

Conclusão

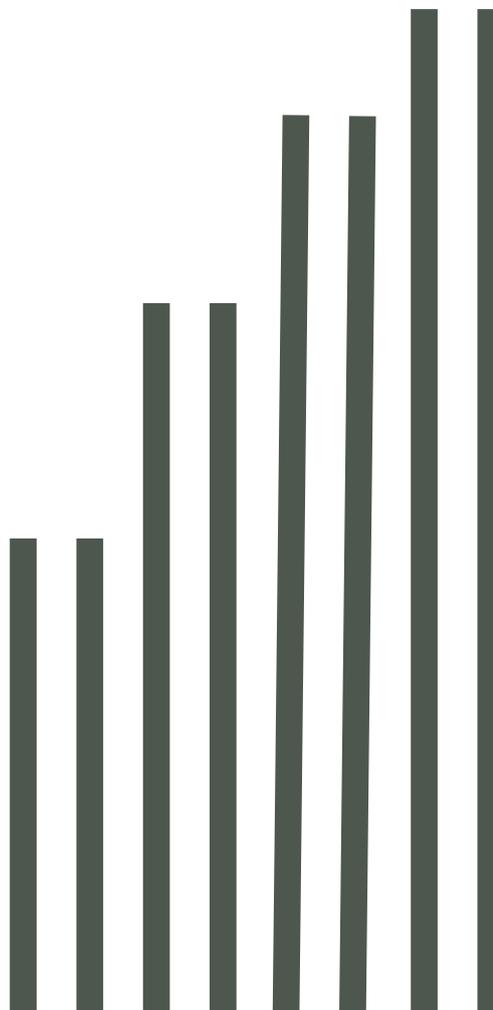
A partir dos resultados apresentados no presente estudo, conclui-se que os principais fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de pacientes do Centro Integrado de Saúde da Universidade Anhembi Morumbi correspondem à dificuldade de aquisição aos medicamentos, reações adversas ao longo do tratamento, sexo, idade e escolaridade do paciente.

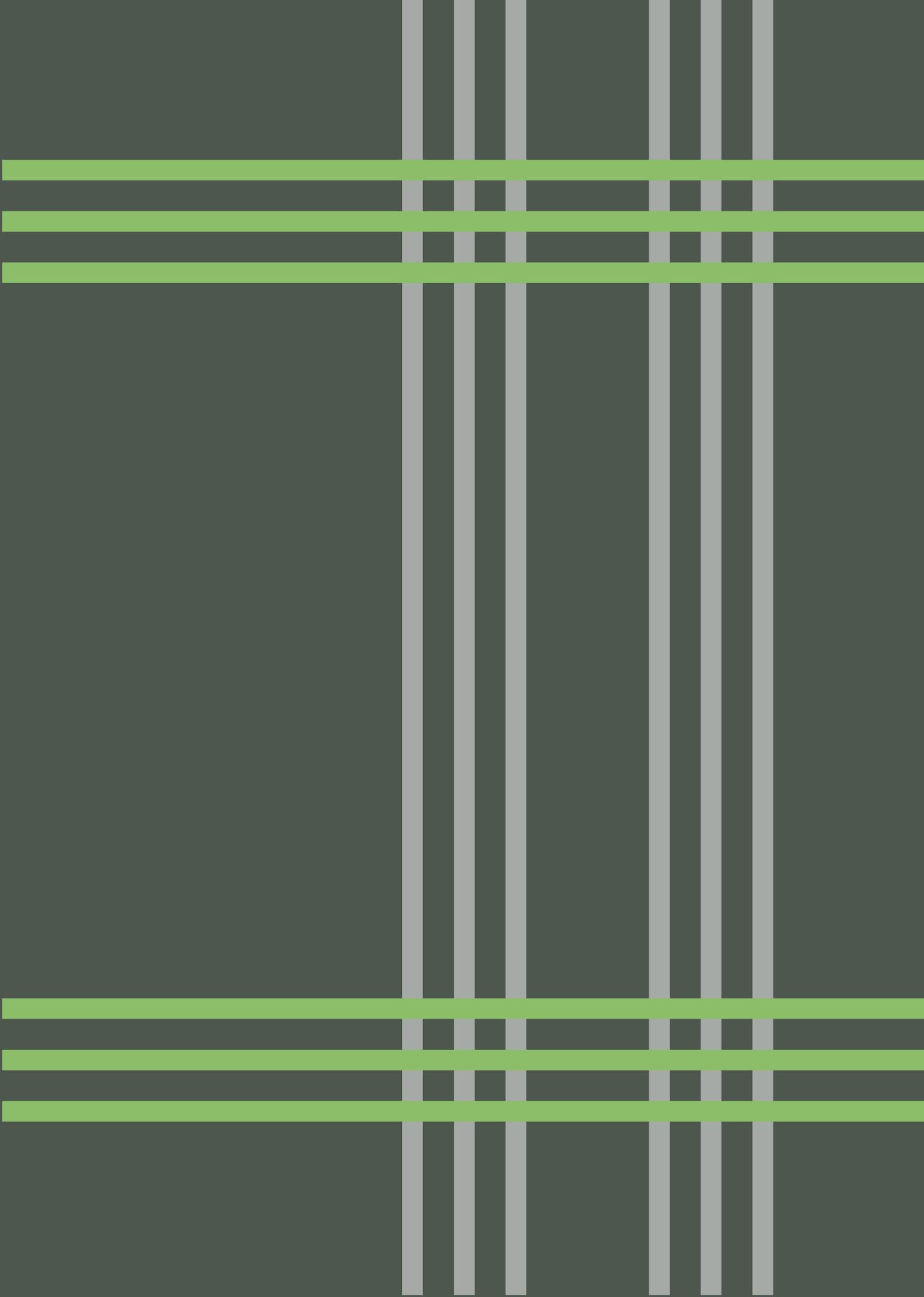
Referências

1. Ministério da Saúde. Adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas. Ministério da Saúde. Brasília, 2016. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sintese_evidencias_politicas_tratamento_medicamentoso.pdf
2. Scrinoli, C.P., Miron, V. C. Carolino, T. Daniela, C. P. L. Interações medicamentosas entre fármacos mais prescritos em unidade de terapia intensiva adulta, 2016. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/v1/public/artigos/2016070204000910BR.pdf>.
3. Anvisa, definição reação adversa. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:apfdQ9Wlq7gJ:portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2895429/Perguntas%2Bfrequentes%2B%25E2%2580%2593%2BFarmacoviiil%25C3%25A2ncia/935ef5f9d2+&cd=3&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.
4. Modesto; Ferreira; Provin; Amaral; Lima, 2016; disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbem/v40n3/1981-5271-rbem-40-3-0401.pdf>.
5. Carvalho, Rhanna Emanuela Fontenele Lima de; Reis, Adriano Max Moreira; Faria, Leila Márcia Pereira de. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ape/v26n2/v26n2a08.pdf>.
6. Souza, Thais Teles; Godoy, Rangel Ray; Rotta, Inajara; Pontarolo, Roberto; Llimos, Fernando Fernandez; Correr, Cassyano Januário. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. Paraná, 2014. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2971/1621.
7. Mourão-Juinor, Carlos Alberto; Souza, André Bedendode. Adesão ao uso de medicamentos: Algumas Considerações 2010. Estudos Interdisciplinares em Psicologia, Londrina, v. 1, n. 1, p. 96-107, jun. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/eip/v1n1/a07.pdf>.
8. Ministério da Saúde. Adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas. Ministério da Saúde. Brasília, 2016. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sintese_evidencias_politicas_tratamento_medicamentoso.pdf
9. Silveira, Lia Márcia Cruz da; Ribeiro, Victoria Maria Brant. Grupo de adesão ao tratamento: espaço de "ensinagem" para profissionais de saúde e pacientes. 2005. Interface - Comunic., Saúde, Educ. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/icse/v9n16/v9n16a08.pdf>.

10. Tavares Nul, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *RevSaudePublica*. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006150.pdf.
11. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Desigualdades socioeconômicas nos gastos e comprometimento da renda com medicamentos no Sul do Brasil. *Ver. Saúde Pública* 2011; 45:897-905. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000400007>
12. Vitória, M A de A. Conceito e recomendações básicas para melhorar a adesão ao tratamento antirretroviral. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/15conceitosrebasicas.pdf>.
13. Remondi, Felipe Assan; ODA, Silas; Cabrera, Marcos Aparecido Sarria. Não adesão à terapia medicamentosa: da teoria à prática clínica. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. Paraná, 2014. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2836/2836.
14. Josiane Lima de Gusmão¹, Décio Mion Jr.² - Adesão ao tratamento – conceitos. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Decio_Mion2/publication/257426044_Adesao_a_o_Tratamento_o_grande_desafio_da hipertensao/links/57d1ef0808ae601b39a20daa/Adesao-ao-Tratamento-o-grande-desafio-da-hipertensao.pdf.
15. Leite, Silvana Nair; Vasconcellos, Maria da Penha Costa. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc. saúde coletiva*, São Paulo , v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000300011&lng=en&nrm=iso.
16. Tavares Nul, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006150.pdf.
17. Barreto, Mayckel da Silva; Cremonese, Isabela Zara; Janeiro, Vanderly; Matsuda, Laura Misue; Marcon, Sonia Silva. Prevalência de não adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva e fatores associados. *Revista Brasileira de Enfermagem de Maringá*, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reben/v68n1/0034-7167-reben-68-01-0060.pdf>.
18. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(1):11-23. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgg/v18n2/1809-9823-rbgg-18-02-00327.pdf>.
19. Lee VW, Pang KK, Hui KC, Kwok JC, Leung SL, Yu DS, et al. Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int* 2013;13(4):978-85. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgg/v18n2/1809-9823-rbgg-18-02-00327.pdf>. Acesso em: 20 Dezembro de 2019

20. Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Cramer JA, Spilker B. Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press 1991:387-392. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/13-1/06-adesao-ao-tratamento.pdf>.
21. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(7):527-39. DOI:10.18553/jmcp.2012.18.7.527. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006150.pdf.
22. Osterberg L, Blaschke T. Adherencetomedication. *New Engl J Med.* 2005;353(5):487-97. DOI:10.1056/NEJMra050100. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006150.pdf.
23. Mion Jr D, Pierin AMG. Causas de baixa adesão ao tratamento e o perfil de pacientes hipertensos. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão 5, São Paulo, 1996. Anais, p.120. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/13-1/06-adesao-ao-tratamento.pdf>.
24. Revista Brasileira de Enfermagem. Maringá, 2015. Prevalência de não adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva e fatores associados. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reben/v68n1/0034-7167-reben-68-01-0060.pdf>.
25. Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *Ver. Saúde Pública.* 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006150.pdf.
26. Barreto, Mayckel da Silva; Cremonese, Isabela Zara; JANEIRO, Vanderly; Matsuda, Laura Misue; Marcon, Sonia Silva. Prevalência de não adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva e fatores associados. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reben/v68n1/0034-7167-reben-68-01-0060.pdf>.
27. Leite, Silvana Nair; Vasconcellos, Maria da Penha Costa. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc. saúde coletiva, São Paulo*, v. 8, n.3, p.775-782, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000300011&lng=en&nrm=iso.





Artigo Original: Acesso Aberto



DESCARTE DE MEDICAMENTOS: COMO A FALTA DE CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO PODE AFETAR O MEIO AMBIENTE

Autores: Andressa Cristina Morretto¹, Letícia Cabrini Raposo¹, Karina Guariento Miguel da Silva¹, Beatriz Kuchinski Cavalcante¹, Adriana Regina Gonzalez¹, Milena Antunes Gimenes Ferreira¹, Gustavo José Vasco Pereira^{2,A}

¹Acadêmica do curso de farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil

²Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil,

Resumo

Palavras-chave:

Impacto ambiental,
Medicamento,
Logística reversa

Keywords:

Environmental
impact,
Medicine,
Reverse logistics

Os medicamentos são de grande importância para a sociedade devido a melhora da qualidade de vida, porém o descarte incorreto destes tem prejudicado o meio ambiente em grande escala. O objetivo deste estudo foi avaliar os conhecimentos sobre o descarte correto dos medicamentos, detectar os impactos no meio ambiente e identificar se as farmácias e drogarias realizam a coleta de medicamentos da comunidade. A metodologia utilizada consistiu no levantamento bibliográfico e duas pesquisas de campo, buscando informações sociais através de pessoas residentes da cidade de São Paulo e Grande São Paulo e aplicação de questionários em farmácias e drogarias das mesmas regiões. Os resultados mostram que dos 490 entrevistados, 55% não possuíam o conhecimento sobre o descarte correto, e 265 pessoas realizavam o descarte em lixo doméstico totalizando 54,1%. A pesquisa realizada em 94 estabelecimentos revelou que 73,4% não realizam a coleta de medicamentos provenientes da população, a maioria devido ao alto custo. Podemos evidenciar que houve um aparentemente crescimento do conhecimento da população em relação a pesquisas feitas anteriormente sobre o descarte correto de medicamentos. Conclui-se que a conscientização e a participação da população e dos profissionais de saúde são imprescindíveis para minimizar os impactos acarretados devido ao descarte incorreto dos medicamentos, além de uma legislação mais rigorosa.

^AAutor correspondente:

Gustavo José Vasco Pereira – gustavo.pereira@anhembibrasil.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-7220>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.121> - Artigo recebido em: 26 de julho 2020 ; aceito em 11 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Abstract

The medicines are of great importance to Society due to the improvement of life quality, but the incorrect disposal of these has harmed the environment on a large scale. The goal of this study was to evaluate the knowledge about the correct disposal of medicines, detect the impacts in the environment and identify whether pharmacies and drugstores carried out the collection of medicines from the population. The methodology used consisted of a bibliographic survey and two field research, seeking social information through citizens from the São Paulo (capital) and regions of São Paulo and application of questionnaires in pharmacies and drugstores from the same regions. The results show that from 490 interviewed, 55% did not have the knowledge of correct disposal, and 265 people performed the discharge in domestic trash totaling 54,1%. The research performed in 94 establishments reveals that 73,4% does not realize the collection of medication from the population, most due to high cost. We can demonstrate that was an apparently growth in the population's knowledge in relation to previous research about the correct disposal of medicines. It is concluded that consciousness and participation of the people and health professionals are essential to minimize the impacts caused by the incorrect disposal of medicines, besides a more severe legislation.

Introdução

Apesar dos medicamentos serem de grande importância para a sociedade devido a melhora da qualidade de vida da população mundial, o descarte incorreto desses medicamentos tem prejudicado o meio ambiente em grande escala. O impacto ambiental gerado em ambientes marinhos, rios, solos e lençóis freáticos prejudica a fauna e a flora desses ambientes, além de comprometer a saúde pública, ocasiona aumento do uso de medicamentos, tornando-se um ciclo vicioso [1,2].

Como acesso facilitado a esses medicamentos, tornou-se comum a utilização da chamada "farmácia domiciliar", ocasionando sobras devido a tratamentos acabados ou interrompidos, mantendo-os também para uso imediato, em casos de gripes, febres, dores musculares e de cabeça, acarretando, muitas vezes a perda destes por vencimento. Quando se torna necessário o descarte, a maioria da população, por falta de conhecimento sobre

o assunto, acaba cometendo de maneira inadequada, descartando-os em pias, vasos sanitários e lixos do tipo comum, de modo que possa vir a acometer tanto o meio ambiente como a saúde pública [3,4].

Uma das grandes problemáticas dos descartes em vasos sanitários e pias, se deve a ineficiência dos sistemas de esgotos em tratar grande parte dos medicamentos, provocando impactos diretos a saúde dos seres humanos e animais. Os antibióticos podem potencializar a resistência bacteriana, tornando os tratamentos com antimicrobianos ineficazes, e peixes machos sofrem feminilização devido as altas concentrações de estrógeno provenientes dos anticoncepcionais, que se encontram nos esgotos devido a excreção da urina². Já o descarte em lixos do tipo comum faz com que estes sejam destinados aos aterros sanitários, onde um pequeno grupo de indivíduos possuem acesso por meio de trabalho, de

forma que, parte deles podem reaproveitar esses medicamentos de forma errônea, se automedicando e conseqüentemente se intoxicando. Ademais, esta forma de descarte pode acarretar na contaminação do solo e dos lençóis freáticos corroborando com a infertilidade do ambiente [5].

Com isso, o objetivo do nosso trabalho é avaliar os conhecimentos, os hábitos e os métodos de descarte dos medicamentos realizados pela população, detectar os impactos destes descartes no meio ambiente e identificar o procedimento de descarte realizado pelos estabelecimentos comerciais de saúde e se realizam a coleta de medicamentos da comunidade.

Cenário do descarte de medicamentos no Brasil de 2000 a 2020

A grande facilidade em adquirir medicamentos sem a necessidade de um receituário médico coloca o Brasil na lista dos países que mais consomem medicamentos no mundo. Este livre comércio, impacta diretamente na quantidade de medicamentos disponíveis ao consumidor, gerando acúmulo em sua residência. Este consumo exacerbado produz anualmente uma quantidade de 5 mil a 34 mil toneladas residuais de medicamentos, e segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) é uma das principais causas de intoxicação [6,7].

Um levantamento bibliográfico no período dos anos 2000 a 2020 demonstrou que há um alto índice de descarte incorreto deste tipo de produto. Um estudo realizado por Souza e Falqueto [8] demonstra que, em meados dos anos 2000, a maior parte da

população pesquisada efetuava o despejo dos medicamentos nos lixos do tipo comum devido à falta de conhecimento sobre o descarte correto.

Um outro artigo, publicado pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no ano de 2009, mostrou que 86% da população estudada realizava o descarte em lixos domésticos, 9,2% descartavam na rede sanitária por acreditar que não causava nenhum tipo de dano ao meio ambiente, e apenas 2% exerciam algum outro tipo de descarte. A pesquisa revela que grande parte da população verificada nunca cogitou a possibilidade de haver ou não um meio correto para este tipo de ação [9].

Poucos anos depois, Pinto et al [7] apontam que, o número de pessoas que descartam os medicamentos através da rede sanitária aumentou para 19%, nota-se também que há um leve aumento no descarte correto dos medicamentos, porém, chegando apenas a 4%.

Atualmente, o número de pessoas que efetuam o descarte incorreto ainda está elevado, pois, muitos afirmam que desconhecem onde e como realizar este tipo de descarte, isto ocorre em virtude de que o Brasil ainda não possui estratégias bem definidas quanto ao tratamento e o destino desses medicamentos [10].



Classes medicamentosas mais descartadas no Brasil

Há diversos fatores que contribuem para o descarte de medicamentos, dentre eles, a não adesão ao tratamento devido à posologia alastrada, reações adversas e forma farmacêutica adotada, além disso, a automedicação, interrupção ou término do tratamento e a validade vencida do medicamento. Geralmente, comprimidos, drágea, cápsula, cremes, pomadas, soluções orais, géis, e aerossóis são as formas farmacêuticas mais comumente descartadas. **Na tabela 1** estão elucidadas as classes medicamentosas mais descartadas segundo levantamento teórico [11,12].

Tabela 1. Classes de medicamentos mais descartados e suas funções farmacológicas

Classe Medicamentosa	Função
Antibióticos	Tratar infecções causadas por bactérias.
Anti-inflamatórios	Controle e tratamento de inflamações; utilizados também como antipirético e analgésico.
Analgésicos	Atuam contra dores e febres.
Anti-hipertensivos	Controle da pressão arterial.
Antiácidos	Redução na acidez estomacal, tratamento de pirose e dispepsia.
Anticoagulantes	Prevenir a formação de coágulos (trombose).
Antifúngicos	Tratamento de infecções causadas por fungos.
Anti-histamínicos	Agem inibindo a histamina em processos alérgicos.
Antitussígenos	Trata a tosse seca (sem secreção).
Antissépticos	Inibem a proliferação de microrganismos – utilizado para desinfetar feridas.
Benzodiazepínicos	Usado em tratamento de crises agudas de transtorno de humor, crises convulsivas, ansiedade, ataques de pânico - age no Sistema Nervoso Central.
Corticoides	Ação anti-inflamatória e imunossupressora. Utilizados no tratamento de problemas crônicos, como asma, artrite reumatoide, lúpus e alergias.
Vitaminas	Suplementos para a prevenção ou tratamento de deficiência vitamínica.

Tabela 1. Fonte: Hilal-Dandan & Brunton [12]; Autoras, 2020.

Após a implantação de postos de coleta de medicamentos, Oliveira et al. [11], constataram que, as classes medicamentosas mais descartadas, em forma de comprimidos, pela população foram os anti-hipertensivos, seguidos por anticoagulantes, benzodiazepínicos, antidiabéticos e diuréticos. Outra pesquisa realizada por Pinto et al. [7] em uma faculdade e um colégio em Paulínia – SP, revela que as classes de medicamentos mais descartadas são os antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios, isto se deve ao fato dessas classes serem vendidas indiscriminadamente em farmácias.

Impactos gerados pelo descarte incorreto dos medicamentos

Ambientais

A Constituição Federal de 1988, declara em seu artigo 225 que, sem um meio ambiente ecologicamente equilibrado não há uma qualidade de vida sadia, portanto, é inevitável a relação entre a saúde e o meio ambiente [13]. Inúmeros problemas ambientais provem da prática dos seres humanos em buscar alternativas mais baratas para altas tecnologias, mesmo que isso signifique a degradação do planeta. As mudanças climáticas, um dos adventos desse uso desenfreado dos recursos naturais, traz graves consequências à saúde humana, novas doenças surgem e conseqüentemente novos medicamentos [14]. Os medicamentos são considerados poluentes orgânicos emergentes (POE) e o seu descarte incorreto causa grandes impactos ao ecossistema e à saúde pública, comprometendo o solo, lençóis freáticos, plantações, águas superficiais e até mesmo o ar [15]. Os compostos químicos dos medicamentos são resistentes e bioacumuláveis (podem se acumular no meio ambiente ou em seres vivos) e ainda não há o conhecimento de

quanto tempo os componentes químicos desses medicamentos demoram para se decompor [14,16]. Além disso, diversos destes componentes químicos dos medicamentos são excretados nas fezes e urinas, por não serem totalmente absorvidos pelo organismo. Em média, cerca de 50-90% dos fármacos são eliminados sem sofrerem alteração metabólica, sem contar os medicamentos tópicos que são removidos durante o banho. Cada composto alterará de maneira diferente o meio em que foi descartado, como por exemplo, modificando a metabolização e/ou o desenvolvimento de plantas e animais, se incorporando em seus sistemas, o que prejudicará a saúde humana, por conseqüência, ao se alimentar desse organismo [9].

Além do mais, o sistema de esgoto brasileiro não é preparado para tratar resíduos de medicamentos descartados em pias e vasos sanitários. Os componentes químicos resistentes não tratados voltam para as nossas casas através da água e acabamos consumindo-os mesmo em níveis traço [17].

Outro problema é que a maioria dos descartes de resíduos do Brasil para em aterros sanitários, onde um pequeno grupo de indivíduos possuem acesso por meio de trabalho, de forma que, parte deles podem reaproveitar esses medicamentos de forma errônea, praticando a automedicação e conseqüentemente se intoxicando, ou reaproveitando suas embalagens, de modo que despejam os medicamentos diretamente no solo, o que acarreta na contaminação deste e dos lençóis freáticos corroborando com a infertilidade do ambiente [5,16,18].

Nos organismos vivos

Segundo Carvalho [5], muitos estudos são realizados em cima de um único componente, porém na prática, os compostos químicos dos medicamentos são encontrados misturados no meio ambiente, o que pode acarretar efeitos de toxicidade muito mais elevados que um componente isolado.

Pesquisas apontam que os medicamentos podem trazer grandes alterações a saúde animal e humana quando descartados de maneira incorreta, como os antibióticos que podem potencializar a resistência bacteriana, tornando os tratamentos com antimicrobianos ineficazes; os estrógenos e repositores hormonais que são capazes de ocasionar altas modificações em pequenas concentrações (microgramas por litro - $\mu\text{g/L}$), desequilibrando o sistema endócrino dos seres de ambientes aquáticos, ocasionando não só a feminilização de peixes machos, como também diminuindo o comportamento agressivo destes, além de comportamentos atípicos, como natação

errática, e pode aumentar a mortalidade e provocar deformidades em pequenos crustáceos, interferem na saúde humana, devido à alta probabilidade de estarem envolvidos em doenças como cânceres, disfunções da tireoide, alterações no sistema neurológico, e deformidades reprodutivas (queda do número de espermatozoides); os antineoplásicos e os imunossupressores por seus potenciais mutagênicos; os antifúngicos que podem aumentar a resistência de cepas, trazendo um grande desequilíbrio ao meio ambiente e à saúde humana, como no caso do aumento da resistência de *Candida spp* muito relatado na literatura; metais pesados presentes nos complementos vitamínicos que se acumulam na água e no solo; a reprodução de moluscos, muitos considerados como pragas, tem sua reprodução prematura devido à presença de antidepressivos na água; e medicamentos utilizados para doenças cardíacas que impedem a capacidade dos peixes de repararem barbatanas danificadas [4,5,16,19]. **A figura 1**, mostra resumidamente esses impactos.

Querol et al.[20] ressaltam o fato de diversos medicamentos serem utilizados também para tratar animais domesticados, o que vêm acarretando alta contaminação do solo devido a não metabolização destes por completo.

Uma das técnicas, muito utilizadas por indústrias farmacêuticas, para reduzir o volume da quantidade dos medicamentos é a incineração, porém não é o método mais eficiente, visto que contamina o ar atmosférico, lançando compostos químicos, por exemplo, as dioxinas, além de os pós resultantes da incineração serem depositados em aterros

sanitários. Tecnologias menos poluentes estão sendo testadas, como processos oxidativos que tornam compostos químicos mais biodegradáveis e filtros de carvão ativado granular com biofilme que são capazes de metabolizar os componentes farmacológicos presentes na água. Essas novas tecnologias são um imenso avanço para minimizar os problemas provenientes dos medicamentos e podem reduzir consideravelmente os impactos ambientais e de saúde pública causados por estes [9,13,21].

Figura 1. Impactos gerados pelas classes medicamentosas

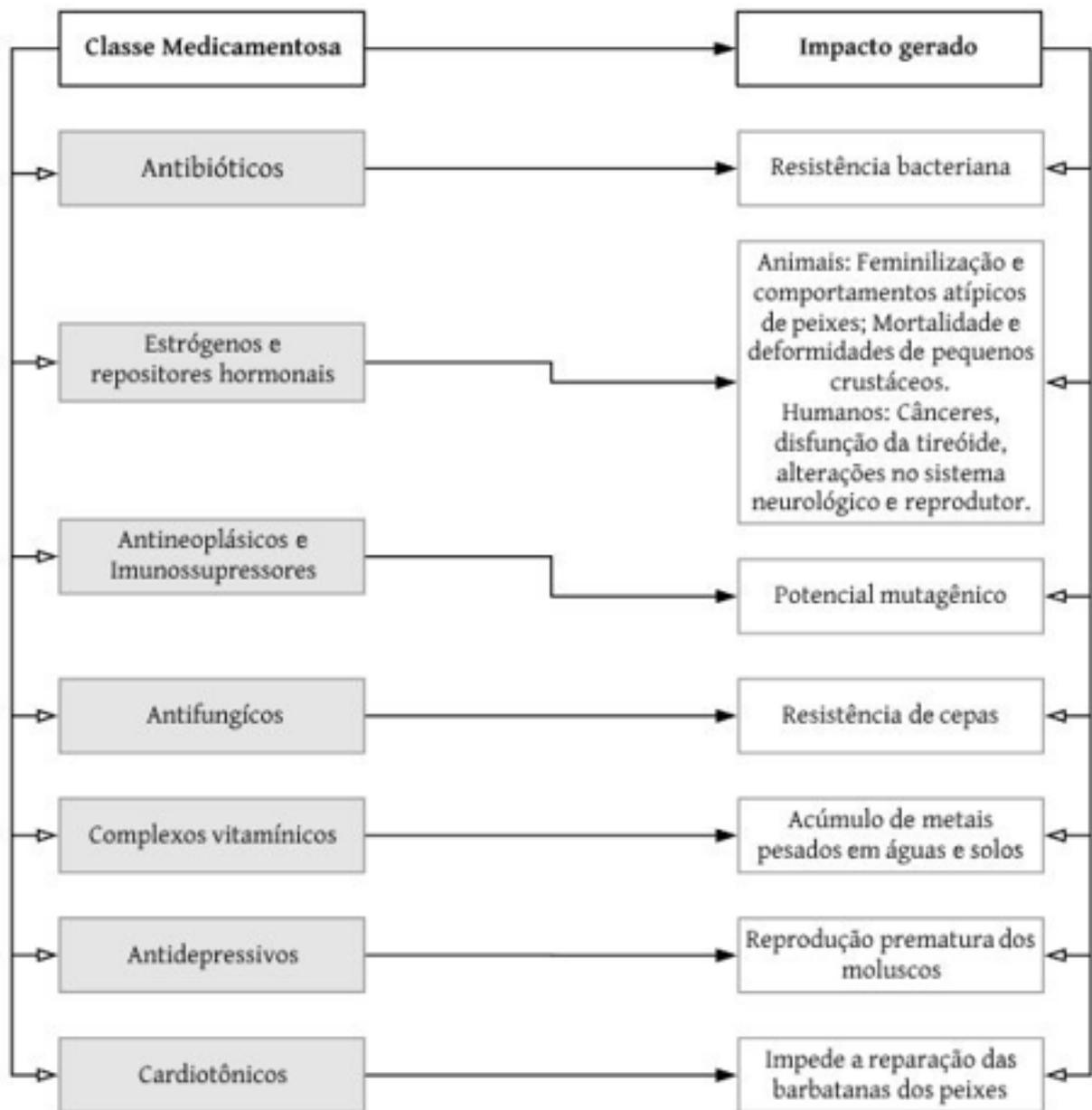


Figura 1. Fonte: Miotto et al.[4]; De Carvalho et al.[5]; Soares e Rosa[16]; Ferreira et al.[19]; Autoras, 2020.

Legislação sobre o descarte de medicamentos

O Brasil vem demonstrando há alguns anos maior preocupação com a legislação referente ao descarte de medicamentos, visto que o descarte incorreto causa grandes impactos ambientais e financeiros. Através da RDC Nº 222, de 28 de março de 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamenta o Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (GRSS), de modo que a quaisquer estabelecimentos que possuam atividades sobre saúde humana ou animal, o auxílio da fiscalização cabe aos órgãos sanitários locais. No entanto, até o presente momento a ANVISA e o CONAMA (Conselho Nacional do Meio Ambiente) não apresentam regulamentação específica referente ao descarte de medicamento, pois estes são tratados como resíduo comum proveniente da ação da população [22,23].

A RDC Nº44/2009, a qual discorre sobre boas práticas farmacêuticas, permite que estabelecimentos como farmácias e drogarias possuam pontos de coleta para que a população possa descartar medicamentos em desuso, portanto, priorizando o descarte correto [24,25]. Assim, como em outros países, o Brasil pratica a devolução dos medicamentos que perdem sua utilidade (vencidos ou que estão para vencer), geralmente através da logística reversa, presente na Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), onde o fabricante possui total responsabilidade sobre a destinação e os danos causados pelo seu produto, portanto, deve assumir também a coleta dos mesmos para que tenha seu fim conhecido e definido [22].

Demonstrando uma maior atenção ao descarte correto dos medicamentos, em 2011, a pedido da ANVISA, foi instaurado o Grupo de Trabalho Temático (GTT) de Medicamentos, grupo responsável por avaliar métodos adequados ao descarte de resíduos provenientes dos medicamentos. Os debates realizados pelo GGT de Medicamentos vão de acordo com a PNRS, a qual institui que todos os envolvidos com o medicamento, sendo eles fabricantes, governos e usuários, possuem ativamente a responsabilidade associada ao destino dos mesmo e prevê que o país apresentará diretrizes específicas para operar este tipo de resíduos [26].

Em junho de 2020 foi homologado o decreto 10.388, ao qual estabelece o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares que estão em desuso ou vencidos, sendo eles de uso humano, industrializados e/ou manipulados, também de suas embalagens. O decreto institui que farmácias e drogarias serão obrigadas a disponibilizar pontos fixos de coleta para que os consumidores possam realizar o descarte de medicamentos [27].

Materiais e Método

Este trabalho foi elaborado através de dois métodos. O primeiro consistiu no levantamento bibliográfico em artigos direcionados ao descarte de medicamentos, abrangendo uma diversidade de fatores que pudessem vir a desencadear problemas no meio ambiente, considerando a contaminação dos solos e água. O levantamento destes artigos científicos foi realizado através da base de dados *Pubmed*, *Lilacs* e *SciELO*, onde foram selecionados

artigos na língua inglesa e portuguesa.

No segundo método foram realizadas duas pesquisas de campo de caráter quantitativo observacional, buscando informações sociais através de pesquisa realizada com pessoas residentes da cidade de São Paulo e Grande São Paulo e aplicação de questionários em farmácias e drogarias das mesmas regiões. Os questionários foram aplicados nos meses de julho, agosto e setembro do ano de 2020.

O questionário social buscou informações comportamentais ao descarte individual de medicamentos na população estudada. Foram levantadas algumas questões pessoais como: "Como é realizado esse descarte no meio ambiente?" e "Possui o conhecimento do que se trata o descarte correto de medicamentos?". Complementando essas informações, foi perguntando o motivo mais frequente para o descarte e se é de conhecimento da população os danos que podem vir a serem causados ao meio ambiente.

A pesquisa foi realizada com 490 participantes que concordaram participar do estudo. Como critério de inclusão, foram selecionados participantes maiores de 18 anos e residentes da cidade de São Paulo e Grande São Paulo. Cada participante teve sua identidade mantida em sigilo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi referente ao CAEE 31534620.7.0000.5492.

Em farmácias e drogarias da cidade de São Paulo e Grande São Paulo foi-se aplicado um questionário buscando a informação de recolhimento de medicamentos que é levado pela população para o descarte. Complementando essa informação, foi

questionado o motivo da coleta ou não coleta e como a informação do descarte correto é trazida para os seus clientes.

Resultados

Pesquisa de campo

Foram entrevistadas 490 pessoas residentes da cidade de São Paulo e Grande São Paulo através de uma pesquisa via remota, onde a maioria se identificou sendo do sexo feminino (75,7%) com idade entre 20-29 anos (51,4%), moradoras da Zona Leste de São Paulo (49,7%) e estudantes (52%).

De 490 entrevistados 55% das pessoas demonstraram não possuírem conhecimento sobre o descarte correto de medicamentos, como mostra o **gráfico 1**.

Ao serem perguntadas se realizavam uso de medicamento sem prescrição médica, 382 pessoas responderam que às vezes, 73 pessoas responderam que sempre, enquanto apenas 35 responderam que nunca realizam o uso sem a prescrição.

Segundo os entrevistados, os motivos que mais levam ao descarte dos medicamentos são os vencimentos, 383 entrevistados; seguidos por 55 que relatam que o motivo é devido o fim do tratamento e 52 não realizam nenhum tipo de descarte. Em relação ao tipo de descarte realizado, 265 indivíduos afirmam que efetuam o descarte em lixo doméstico, correspondendo a 54,1%, como evidencia o gráfico 2.

Questionados sobre quais possíveis danos, em seu conhecimento, o descarte incorreto poderia causar, 284 entrevistados acreditam que pode afetar o meio ambiente de alguma

forma, 106 acreditam que pode ocasionar uso inapropriado por outras pessoas e animais, 95 desconhecem se será prejudicial e apenas 5 entrevistados dizem saber com exatidão como o descarte poderá afetar o meio ambiente.

Do total de pesquisados, 95,1% afirmam que priorizariam o descarte correto se soubessem a maneira correta de fazê-lo.

Gráfico 1 - Conhecimento dos entrevistados sobre o descarte correto.

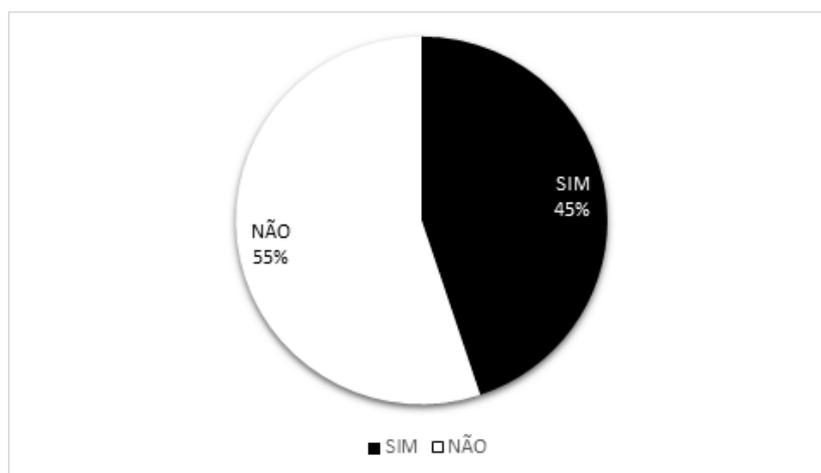


Gráfico 1. Fonte: Autoras, 2020.

Gráfico 2 - Tipos de descarte realizado pelos entrevistados.

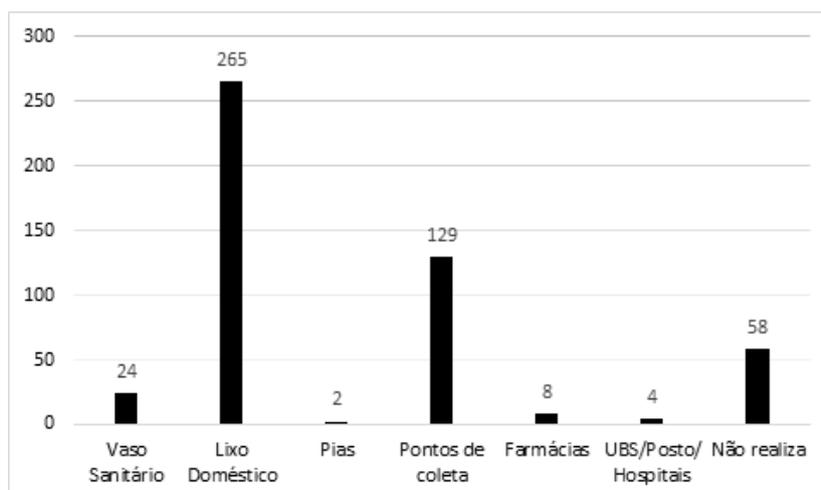


Gráfico 2. Fonte: Autoras, 2020.

Pesquisa dos estabelecimentos comerciais de saúde

Foram entrevistadas 94 drogarias e farmácias nas regiões da cidade de São Paulo e Grande São Paulo. Deste total, apenas 25 estabelecimentos realizam a coleta dos medicamentos da população para o descarte correto, como mostra o **gráfico 3**. Apesar de vinte e cinco drogarias apresentarem este processo, somente uma delas incentiva os cidadãos através de informativos para conscientização sobre a destinação final dos medicamentos, bem como para que saibam que realizam essa coleta no local.

Durante os questionamentos, duas farmácias comunicaram que somente coletam medicamentos dos pacientes e clientes caso eles solicitem. É importante destacar que de acordo com a lei 5.705/2013, drogarias, farmácias e laboratórios farmacêuticos estão aptos a participarem da destinação final correta dos medicamentos vencidos ou impossibilitados para o consumo.

Gráfico 3. Coleta de medicamentos da população para descarte correto pelos estabelecimentos.

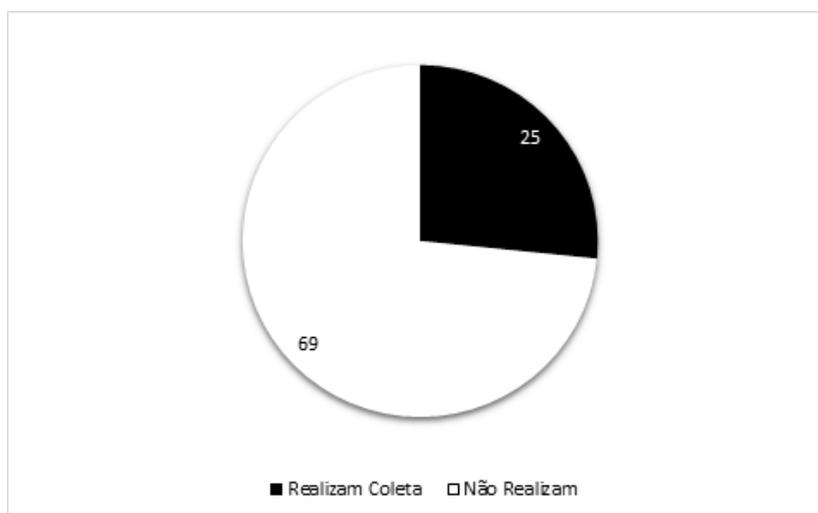


Gráfico 3. Fonte: Autoras, 2020.

Os sessenta e nove estabelecimentos que não realizam a coleta dos medicamentos da população foram questionados sobre o motivo e relataram que se torna inacessível devido ao elevado custo, visto que todo o trâmite deste processo é responsabilidade deles.

A grande maioria dos locais pesquisados informaram que possuem parcerias com empresas de coleta para destinar corretamente seus medicamentos próximos ao prazo de validade ou impróprios para o uso.

Discussão

De acordo com os resultados obtidos na pesquisa realizada entre os participantes domésticos, a maioria não possui conhecimento sobre o descarte correto dos medicamentos, correspondendo a 55% do total de entrevistados. Esse número é menor do que relatado em pesquisas anteriores, onde representavam mais de 80% dos casos [15,7,18]. Assim, podemos evidenciar que houve um aparentemente crescimento do conhecimento da população em relação ao descarte correto de medicamentos.

Em relação ao tipo de descarte efetuado, a pesquisa aponta que 54,1% despeja os medicamentos em lixo do tipo comum, o que corrobora com análises realizadas mais recentemente por Ferreira et al. [2] e Constantino et al.[28], demonstrando que este tipo de descarte é ainda o tipo mais realizado pela população. Enquanto ao encaminhamento dos medicamentos para postos de coleta, nossa pesquisa revela que 26,3% da população realiza este procedimento, demonstrando um aumento nesse costume, já que os mesmos autores mostraram em suas pesquisas que este percentual era menor que 12%.

A maioria das pessoas demonstra ter conhecimento que o descarte incorreto de medicamentos pode trazer algum dano ao meio ambiente, animais ou pessoas (80%), o que revela um aumento em comparação a estudos anteriores, onde essa porcentagem não passava de 54% dos entrevistados [15,18]. O levantamento dos dados coletados entre os estabelecimentos comerciais farmacêuticos (farmácias ou drogarias), revela que 73,4% não

realizam a logística reversa de medicamento pós-consumo, ou seja, proveniente da população, o que vem de encontro com outros achados coletados, que demonstram que este percentual pode chegar até 100% dependendo da região estudada no Brasil. A maior parte dos estabelecimentos ressaltou que a grande problemática da aplicação e a divulgação desse recurso é a burocracia existente, além da inviabilidade financeira, outros evidenciam o não conhecimento da logística reversa [29,30,31,32]. Portanto, a pesquisa demonstra que há um déficit de informações em relação a logística reversa nos estabelecimentos comerciais de saúde, além de faltar incentivos para que estes locais realizem este tipo de coleta.

Conclusão

Através do levantamento teórico e prático deste estudo, conclui-se que a conscientização e a participação da população são imprescindíveis para que os potenciais riscos ambientais e à saúde pública ocasionados pela destinação inadequada de medicamentos sejam atenuados. É possível verificar que houve um aumento considerável nesta questão, porém a muito a ser feito para que a população se conscientize dessa problemática. O comprometimento dos profissionais de saúde é essencial para que ocorra essa educação, colaborando para o uso racional de medicamentos e para que os medicamentos tenham a destinação correta. Além disso, é de suma importância que o

governo invista em campanhas educacionais e melhore o sistema de tratamento de água para que estes impactos sejam mitigados. Espera-se que, quando a nova lei entrar em vigor, haja um aumento considerável de recolhimento de medicamentos oriundos da população, assim, minimizando os impactos acarretados devido ao descarte incorreto desses insumos.

Referências

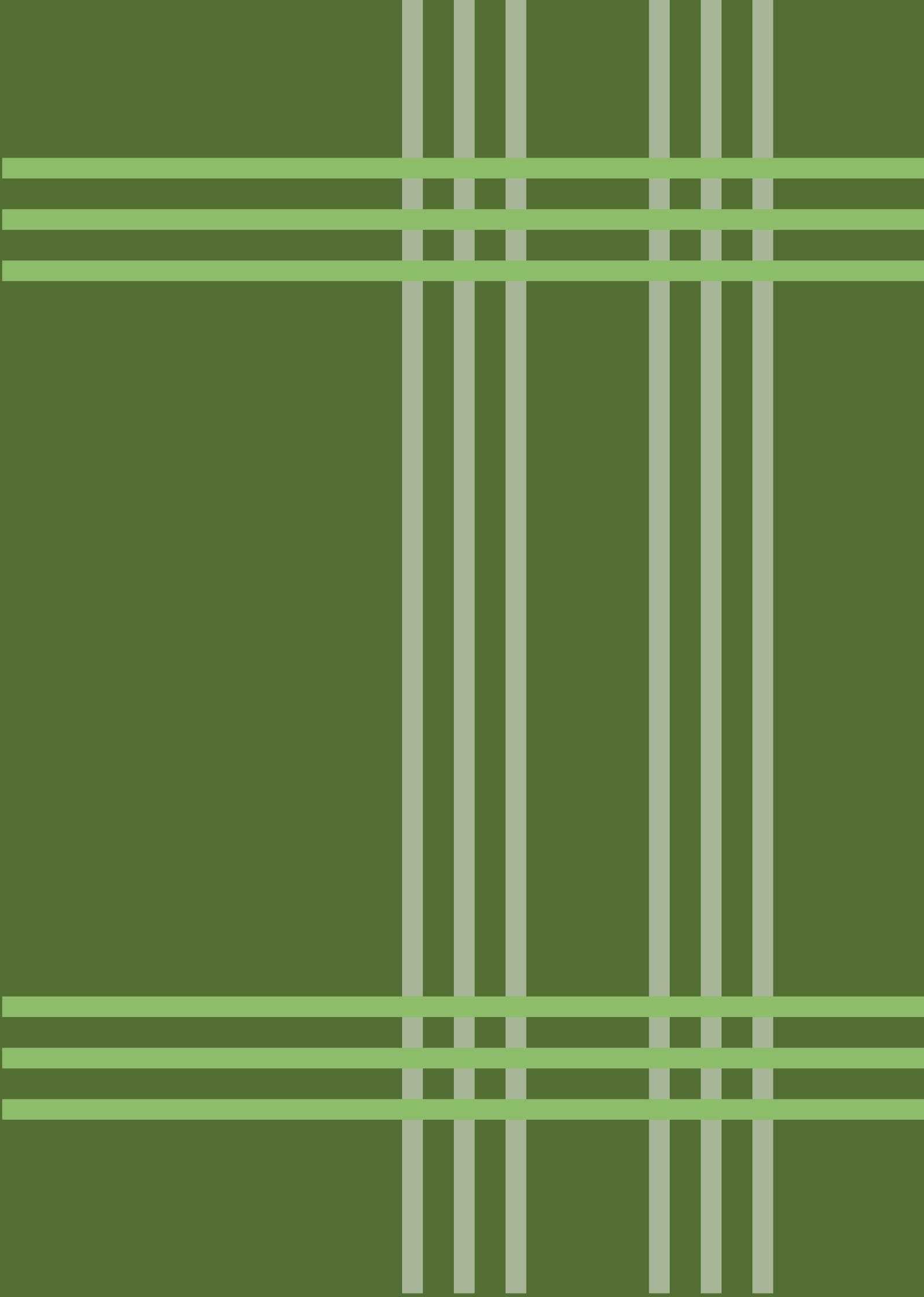
1. Bandeira EO, Abreu DPG, Lima JP, Costa CFS, Costa AR, Martins NFF. **Descarte de medicamentos: uma questão socioambiental e de saúde**. Rev Online Pesquisa. 2019;11(1):1–10.
2. Ferreira FN, Ribeiro HMC, Beltrão NES, Pontes AN. **Política Nacional de Resíduos Sólidos: Um Estudo Sobre o Descarte de Medicamentos e a Responsabilidade Compartilhada na Cidade de Belém, Pará, Brasil**. Rev Direito da Cid. 2018;10(4):2988–3011.
3. De Almeida AA, Sousa MCB da C, Soares T de O, De Moraes AEF, De Assunção NB. **Descarte inadequado de medicamentos vencidos: efeitos nocivos para a saúde e para a população**. Rev Saúde e Meio Ambiente. 2019;9(2):155–62.
4. Miotto PPS, Eskelsen MW, Fritzen M, Dutra RL. **Medicamentos vencidos descartados no meio ambiente**. Rev Estácio Saúde. 2015;4(2):41–51.
5. De Carvalho EV, Ferreira E, Mucini L, Santos C. **Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos**. Rev Bras Toxicologia. 2009;22(1–2):1–8.
6. Sinitox. **Dados de intoxicação** [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>
7. Pinto GMF, da Silva KR, Pereira R de FAB, Sampaio SI. **Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil**. Engenharia Sanitária e Ambiental. 2014 Jul 1;19(3):219–24.
8. Souza CPFA de, Falqueto E. **Descarte de Medicamentos no Meio Ambiente no Brasil**. Rev Bras Farm. 2015;96(2):1142–58.
9. Ueda J, Tavernaro R, Marostega V, Pavan W. **Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema**. Rev Ciências do Ambiente. 2009;5(1):1–6.
10. Silva APRF da, Leão VG. **Descarte de medicamentos e sus impactos à saúde e meio ambiente**. 2019;28(4):92–6.
11. Oliveira JC, Lima JOM, Zan LB, Marcondes G, Iha M, Marques LAM. **Implantação de postos de coleta para o descarte adequado de medicamentos e subseqüente destinação final**. Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade. 2015;10(1):104–16.
12. Hilal-Dandan R, Brunton LL. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2015. 1204 p.
13. Blankenstein GMP, Phillip Junior A. **O descarte de medicamentos e a Política Nacional de Resíduos Sólidos: uma motivação para a revisão das normas sanitárias**. Rev Direito Sanitário. 2018;19(1):50–74.

14. Pozzetti VC, Monteverde JFS. **Gerenciamento Ambiental e Descarte Do Lixo Hospitalar**. Veredas do Direito. 2017;14(28):195–220.
15. Costa SCR, Lira TM, Souza KA da S, Silva AKM da, Barbosa AR de M, Rêgo NTDS do, et al. **Avaliação do conhecimento dos usuários de Unidades Básicas de Saúde sobre os riscos ambientais decorrentes do descarte incorreto de medicamentos**. Bol. Inf. Gum. 2017;8(1):23–8.
16. Soares PAO, Rosa CCN. **Descarte de medicamentos: um problema de saúde pública**. Rev Mosaicum. 2018;27:159–67.
17. Pinto NB, Pires J. **Revista de Pesquisa Interdisciplinar**, Cajazeiras, n.2, suplementar. 2017.
18. Ramos HMP, Cruvinel VRN, Meiners MMMDA, Queiroz CA, Galato D. **Descarte De Medicamentos: Uma Reflexão Sobre Os Possíveis Riscos Sanitários e Ambientais**. Ambient Soc [Internet]. 2017;20(4):149–74. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-753X2017000400145&lng=en&tlng=en
19. Ferreira FN, Ribeiro HMC, Beltrão NES, Pontes AN. **Política nacional de resíduos sólidos: um estudo sobre o descarte de medicamentos e a responsabilidade compartilhada na cidade de Belém, Pará, Brasil**. Rev Direito da Cid. 2018 Dec. 3;10(4).
20. Querol MVM, Pessano EFC, Machado MM, Oliveira LFS de. **Contaminação ambiental por medicamentos**. In: Duarte JA, Quintana LD, Querol MVM, Machado MM, Oliveira LFS de, editores. Rio Uruguai: Contribuições Científicas [Internet]. 1st ed. Rio Grande do Sul; 2018. p. 130–46. Available from: <http://dSPACE.unipampa.edu.br:8080/>
21. Borges RM, Minillo A, Lemos EG de M, do Prado HFA, Tangerino EP. **Uso de filtros de carvão ativado granular associado a microrganismos para remoção de fármacos no tratamento de água de abastecimento**. Engenharia Sanitária e Ambiental 2016;21(4):709–20.
22. Medeiros M, Moreira L, Lopes C. **Descarte de medicamentos: programas de recolhimento e novos desafios**. Rev Ciência Farmacêutica Básica Aplicada 2014;35(4):651–62.
23. Flanagan PK, Coupland SE, Arumainathan A, Probert CSJ. **A rare cause of weight loss**. Gut. 2014;63(6):1–61.
24. Falqueto E, Kligerman DC, Assumpção RF. **Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos?** Cienc e Saúde Coletiva. 2010;15(SUPPL. 2):3283–93.
25. BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada – RDC No 44, DE 17 DE AGOSTO DE 2009**. Diário Of da União [Internet]. 2009;134 (Seção 1):86.
26. ANVISA. **Descarte de medicamentos: realizada terceira reunião do grupo de trabalho** [Internet]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/descarte-de-medicamentos-realizada-terceira-reuniao-do-grupo-de-trabalho/219201?inheritRedirect=false
27. BRASIL. **Decreto no 10388 de 05 de junho de 2020**. Diário Of da União. 2020;107-A (Seção 1):1.
28. Constantino VM, Fregonesi BM, Tonani KA de A, Zagui GS, Toninato APC, Nonose ERDS, et al. **Storage and disposal of pharmaceuticals at home: A systematic review**. Cienc e Saúde Coletiva. 2020;25(2):585–94.
29. Souza BC de OQ de, Panassollo DB, Palmeira DC, Campos MMN, Sousa MS de, Magalhães RC. **Análise da gestão de resíduos medicamentosos em farmácias do município de Santarém-PA**. Rev Gestão Sustentabilidade Ambiental. 2019;8(1):907–22.

30. Silva AF da, Martins VLFD. **Logística reversa de pós-consumo de medicamentos em Goiânia e região metropolitana - um estudo de caso.** Bol. Goianp Geogr. 2017;37(1):56–73.

31. Pessoa EV, Marques FVBS, Pereira ALFF, Barros CS, Costa MC. **Logística reversa de medicamentos: um estudo em farmácias e drogarias, Sobral - Ceará.** XIV Simpósio Ítalo-Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental. 2018;1–5.

32. Real T de OF de S, Cardoso JMRG. **Logística reversa de medicamentos: um estudo do posicionamento das farmácias no município de Miracema/RJ.** Rev Científica da FAMINAS. 2019;14(1):43–52.



Artigo Original: Acesso Aberto



USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE ANSIEDADE NO AMBIENTE ACADÊMICO

Autores: Alana Luisa Sampaio da Silva¹, Andressa Alexandre Cocolite¹, Ellen Cristina Ferreira¹, Alyne Alexandrino Antunes², Rodrigo Vieira Gonzaga^{2,A}

¹Acadêmicas da Escola de Ciências da Saúde, Universidade Anhembi-Morumbi, São Paulo, Brasil.

²Docente da Escola de Ciências da Saúde, Universidade Anhembi-Morumbi, São Paulo, Brasil.

Resumo

Introdução: O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) se caracteriza pelos sentimentos vagos desagradáveis e de preocupações excessivas, um mal-estar psíquico, relacionado ao medo, a apreensão e a incerteza, provocando uma tensão e/ou um desconforto antecipado do desconhecido. Algumas plantas medicinais são utilizadas para o tratamento do TAG, como por exemplo, à *Matricaria recutita*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata* e *Piper methysticum*. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi delinear a prevalência de sintomatologia de TAG, avaliar as variáveis demográficas, o conhecimento e uso de plantas medicinais no tratamento de TAG no contexto acadêmico. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, realizado em cursos da área da saúde da Universidade Anhembi Morumbi (UAM) em São Paulo, Brasil. Para esta pesquisa, foram considerados elegíveis os candidatos matriculados em cursos da Escola da Saúde e Bem estar, devidamente matriculados entre o primeiro e sexto ano, com idade igual ou maior que 18 anos. **Resultados:** Apenas 13,3% dos participantes não se consideram ansiosos, contudo, foi constatado que, mesmo o participante levando em consideração não ser ansioso, se queixou de alguns sintomas físicos, psicológicos ou ambos relacionados a quadros de ansiedade. A pesquisa identificou que 31,6% dos participantes relataram que já fizeram uso de medicamentos alopáticos e 31,1% relataram o uso de plantas medicinais para tratamento de TAG. **Conclusão:** Mesmo no ambiente acadêmico nota-se que 38,9% dos universitários não possuem conhecimento sobre as terapias alternativas.

^AAutor correspondente:

Rodrigo Vieira Gonzaga – E-mail: gonzaga.rodrigo.v@gmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2815-1383>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.124> - Artigo recebido em: 23 de outubro 2020 ; aceito em 09 de novembro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3. N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Informações do Artigo

Palavras-chave:

Plantas medicinais,
Ansiedade,
Saúde Mental.

Keyword:

Medicinal plants,
Anxiety,
Mental health.

Abstract

Introduction: Generalized Anxiety Disorder (GAD) is characterized by vague unpleasant feelings and excessive worries, a psychological malaise, related to fear, apprehension and uncertainty, causing tension and / or anticipated discomfort from the unknown. Some medicinal plants are used for the treatment of GAD, such as *Matricaria recutita*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata* and *Piper methysticum*. **Objective:** The aim of this study was to outline the prevalence of GAD symptoms, to evaluate demographic variables, knowledge and use of medicinal plants in the treatment of GAD in the academic context. **Methodology:** This is an observational study, carried out in courses in the area of health at the Anhembi Morumbi University (UAM) in Sao Paulo-SP, Brazil. For this research, candidates enrolled in courses at the School of Health and Wellness, duly enrolled between the first and sixth year, aged 18 years or older, were considered eligible. **Results:** Only 13.3% of the participants did not consider themselves anxious, however, it was found that, even though the participant taking into account not being anxious, complained of some physical, psychological symptoms or both related to anxiety. The research identified that 31.6% of the participants reported that they had already used allopathic medicines and 31.1% reported the use of medicinal plants for the treatment of GAD. **Conclusion:** Even in the academic environment, it is noted that 38.9% of university students do not have knowledge about alternative therapies.

INTRODUÇÃO

A ansiedade é considerada um dos problemas de saúde pública do século XXI. A palavra ansiedade deriva do latim *anxius* que tem por definição agitação e angústia e do verbo *anguere* associado ao sentimento de sufoco e aperto, sentimentos relatados por muitos

indivíduos que sofrem de transtornos da ansiedade (1).

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) se caracteriza pelos sentimentos vagos desagradáveis e de preocupações excessivas, um mal-estar psíquico, relacionado ao medo,

a apreensão e a incerteza, provocando uma tensão e/ou um desconforto antecipado do desconhecido (2).

De acordo com Braga (3) (2010), a ansiedade é vista, basicamente, como estado emocional humano, gerado por um processo neurofisiológico, que transmite uma resposta adaptativa para o organismo, que está passando por uma situação inesperada em grau de incerteza ou impotência. Geralmente a ansiedade acentua-se em ambientes que geram pressões, demandas e nos estresses do cotidiano, uma resposta natural e adaptativa.

Em contraposição, a ansiedade só é considerada patológica e como transtorno mediante a 3 fatores: (I) quando é baseada em suposições infundadas e quando prejudicam a tomada de decisão diante de potenciais ameaças e situações de perigo; (II) quando minam a capacidade do indivíduo em enfrentar situações difíceis e frustrações; (III) quando o grau dessa resposta está intenso e ocorre com frequência elevada, trazendo prejuízo comportamentais ao indivíduo (4). Todos esses fatores causam sofrimento antecipado de situações importantes da vida acadêmica, social e/ou profissional. A ocorrência não corresponde necessariamente à situação que a desencadeia, em outras palavras, quando não existe um motivo específico para o episódio desse processo neurotransmissor (3).

Segundo estatísticas da Organização Mundial da Saúde (OMS), a TAG possui uma predominância mundial, alcançando 3,6% da população. No continente americano, essa patologia atinge 5,6% da população, porém o Brasil é o que mais se destaca, onde esse transtorno mental afeta 9,3% da população, possuindo o maior número de casos de

ansiedade entre todos os países do mundo (5). Essas estatísticas são reflexos da sociedade moderna, que contribuem ao surgimento de transtornos mentais e comportamentais, principalmente a ansiedade, o estresse e a depressão, que se tornaram patologias com uma alta frequência nos consultórios médicos (6).

As crises acompanham fatores emocionais e fisiológicos. No sentido emocional, o indivíduo manifesta sentimentos de medo, insegurança, irritabilidade, preocupação excessiva e fatigabilidade. No aspecto fisiológico, por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) no cérebro, ocasiona sintomas neurovegetativos, como tremores, agitação dos membros superiores e inferiores, insônia, taquicardia, sudorese, tensão muscular e aumento da respiração (7).

Neste contexto, a farmacoterapia tem apresentado grandes avanços. Atualmente, o TAG é frequentemente tratado com fármacos provenientes das seguintes classes terapêuticas: benzodiazepínicos, azapironas, antidepressivos e betabloqueadores. Estes fármacos apresentam eficácia no tratamento da ansiedade, porém há o anseio para o desenvolvimento de novos medicamentos, pois a terapia atual apresenta diversos efeitos indesejáveis que prejudicam a adesão ao tratamento (8). Alguns exemplos desses efeitos adversos dos medicamentos que são utilizados comumente para o tratamento de TAG são dependência da medicação (benzodiazepínicos), cefaléia (azapironas), sonolência (antidepressivos) e bradicardia (betabloqueadores) (2).

Apesar da ampla variedade de medicamentos alopáticos já ingressados no mercado, a

literatura aponta um elevado crescimento nos estudos para o desenvolvimento de fármacos de origem natural pelas indústrias farmacêuticas (2). Um dos motivos para esse crescimento na última década foi o isolamento de alguns fitofármacos, um exemplo clássico é a morfina, que é originada da *Papaver somniferum*, um narcótico, da classe dos opióides, de alto poder analgésico que deu origem a muitos fármacos utilizados na terapêutica (9).

Algumas plantas medicinais são utilizadas para o tratamento do TAG, como por exemplo, à *Matricaria recutita*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata* e *Piper methysticum* (9). No presente estudo será descrito o mecanismo de ação, marcador fitoquímico e uso terapêutico das plantas medicinais mencionadas. Além disso, será possível observar o uso e conhecimento das plantas mencionadas por estudantes da área da saúde.

O ingresso à Universidade promove inúmeras mudanças na vida do estudante, alterações que impactam o crescimento pessoal, profissional e geram aumento nas responsabilidades e incide sobre a capacidade de organizar-se em meio às atividades extracurriculares (10). Além disso, há aumento das expectativas, da pressão e há fatores emocionais envolvidos

também, por isso, alguns desses fatores podem ser exacerbados e acabar desencadeando diversas patologias (11).

Dentre as consequências comuns, a ansiedade associada ao ambiente acadêmico pode ser positiva, posto que motiva o universitário a realizar suas tarefas, contudo, de forma negativa, pode dificultar e até mesmo impossibilitar a realização de atividades comuns do dia a dia, causando insônia, fadiga, dores e em casos mais graves, o bloqueio da vida acadêmica se tornando um transtorno (12).

Portanto, o objetivo deste estudo foi delinear a prevalência de sintomatologia de TAG, avaliar as variáveis demográficas, o conhecimento e uso de plantas medicinais no tratamento de TAG no contexto acadêmico.

Material e métodos

Delineamento e local do estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, realizado por meio da aplicação de questionário *on-line* entre alunos dos cursos da área da saúde da Universidade Anhembi Morumbi (UAM) em São Paulo, Brasil.

Participantes e critérios de elegibilidade

Para esta pesquisa, foram considerados elegíveis os candidatos matriculados em cursos da Escola da Saúde e Bem-Estar, devidamente matriculados entre o primeiro e sexto ano, com idade igual ou maior que 18 anos. Candidatos com incapacidades físicas ou cognitivas que impossibilitassem a resposta do questionário foram considerados inelegíveis.

Amostragem

Participaram do estudo 194 estudantes. Destes foram considerados inelegíveis 14 respostas, entre os motivos: não ser estudante de um curso da área da saúde (n = 7), estar com a graduação concluída (n = 3) e duplicidade de respostas (n = 4).

Variáveis e instrumentos

O questionário com 15 itens foi instrumento utilizado para avaliar o uso e conhecimento de plantas medicinais para o tratamento de TAG e a sintomatologia no contexto acadêmico dos cursos da área da saúde. As variáveis sócio demográficas estudadas foram idade, sexo, curso, semestre, sintomatologia relacionada à ansiedade, tratamentos alopáticos e uso de plantas medicinais como também o conhecimento de terapias alternativas.

Coleta de dados

Os dados foram coletados no segundo semestre de 2020, durante o mês de agosto. O questionário foi aplicado através da plataforma *Google Forms* com acesso através de *QR Code* ou por meio de um *link*. O formulário da pesquisa conta com um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e um formulário que é um instrumento composto por 15 itens, que variam questões de múltipla escolha, resposta curta e caixas de seleção.

Análises de dados

Os dados obtidos foram salvos automaticamente numa planilha do *Google Forms*. Os dados foram exportados para o *Excel Office 2019* para a realização das análises estatísticas de caráter qualitativo.

Aspectos éticos

O Projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Anhembi Morumbi (UAM) e após a aprovação (Parecer nº 4.083.595), todos os procedimentos éticos propostos e aprovados foram estritamente seguidos pelos pesquisadores.

Resultados e discussão

A estratégia do estudo resultou em 194 participantes que responderam o questionário da pesquisa. Destas foram consideradas inelegíveis 14 respostas, entre os motivos: não ser estudante de um curso da área da saúde (n = 7), estar com a graduação concluída (n = 3) e duplicidade de respostas (n = 4).

A **tabela 1** apresenta as características dos participantes do estudo com variáveis sociais, demográficas, acadêmicas. Entre as 180 respostas analisadas temos nove cursos diferentes no âmbito da saúde (Farmácia = 52; Medicina = 46; Enfermagem = 33; Outros = 46), os dados indicam que a amostra constituiu-se majoritariamente por estudantes do sexo feminino (84,4%), com idade entre 18-25 anos (83,8%), cursando o 2º ano (18,8%) e 4º ano (48,3%) de seu curso.

Tabela 1. Características dos participantes de acordo com variáveis sociais, demográficas, acadêmicas.

Gênero	n(%)
Feminino	154 (85,5%)
Masculino	26 (14,4%)
Idade	
18-25 anos	151 (83,8%)
26-35 anos	22 (12,2%)
26-50 anos	6 (3,3%)
Acima 51 anos	1 (0,5%)
Curso da Escola de Ciências da Saúde	
Farmácia	52 (28,8%)
Medicina	46 (25,5%)
Enfermagem	33 (18,3%)
Biomedicina	22 (12,2%)
Nutrição	10 (5,5%)
Fisioterapia	6 (3,3%)
Psicologia	4 (2,2%)
Naturologia	3 (1,6%)
Quiropraxia	1 (0,5%)
Ano (cursando)	
1º ano	25 (13,8%)
2º ano	34 (18,8%)
3º ano	29 (16,1%)
4º ano	87 (48,3%)
5º ano	1 (0,5%)
6º ano	4 (2,2%)

Tabela 1: n = frequência absoluta por categoria; % = proporção por categoria; Fonte: Os Autores.

As respostas ao instrumento de pesquisa mostraram (**gráfico 1**): 84,3% dos participantes oriundos do curso de farmácia, 83,6% do curso de medicina; 87,8% do curso de enfermagem e 91,4% dos estudantes dos demais cursos, consideram sofrer de ansiedade. Entretanto, apenas 41% destes acadêmicos possuem um diagnóstico seguro de TAG. Este baixo número a respeito de possuir um diagnóstico seguro pode estar relacionado à dificuldade do indivíduo e seus familiares reconhecerem os sintomas e buscar assistência de um profissional qualificado (13).

Por outro lado, segundo Faustino e colaboradores (8). (2010), alguns profissionais da saúde possuem opiniões distintas quanto ao uso de fitoterápicos, há aqueles que questionam a eficácia deste tratamento e outros que confiam na efetividade das plantas medicinais no tratamento de TAG. Além disso, pode haver certo preconceito por parte dos profissionais da saúde em associar os sintomas relatados com um possível diagnóstico do TAG (2).

Gráfico1. Comparativo entre os participantes que apresentam ou não sintomatologia de TAG e os que já foram diagnosticados.

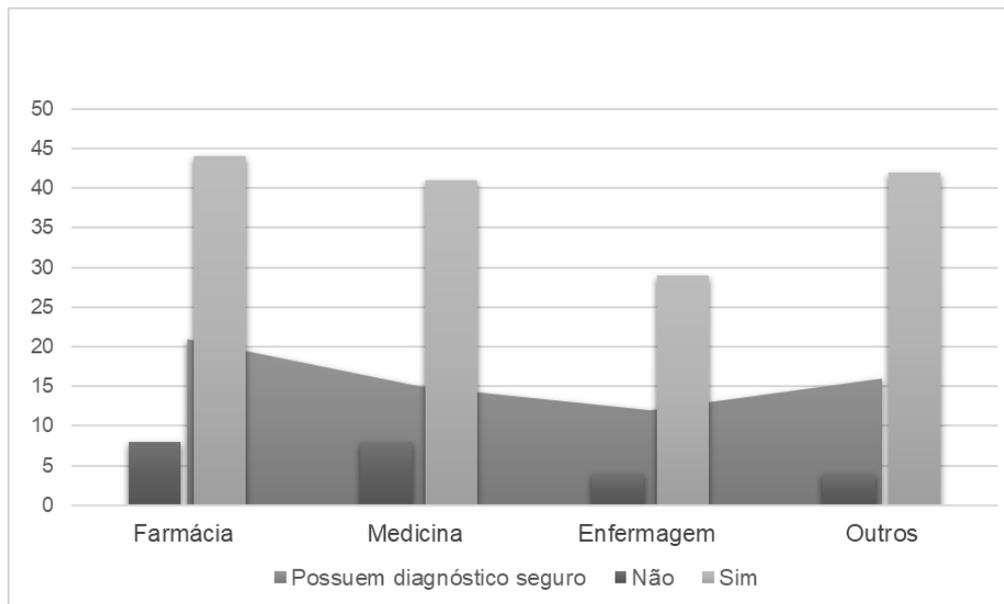


Gráfico 1: Fonte: Os autores.

Apenas 13,3% dos participantes não se consideram ansiosos, contudo, foi constatado que, mesmo o participante levando em consideração não ser ansioso, queixou-se de alguns sintomas físicos, psicológicos ou ambos relacionados a quadros de ansiedade. Nos **gráficos 2 e 3**, nota-se que apenas 2,7% dos universitários não se queixavam de sintomas psicológicos e 4,4% não se queixavam de sintomas físicos, porém aqueles que não relataram sintomas psicológicos, apresentaram sintomas físicos e vice-versa. Dados que corroboram com diversas evidências científicas quanto a alta incidência de TAG na nossa sociedade contemporânea e grande

crescimento de problemas relacionados a saúde mental.

No **gráfico 2** (sintomas psicológicos), observou-se que 98,8% dos participantes apresentaram sintomas psicológicos, e dentre eles o “excesso de pensamentos” foi o sintoma que mais prevalente nos participantes da pesquisa (15%), em seguida aparece “preocupação exagerada” (14%), “inquietação/agitação” (14%), “dificuldade de concentração” (13%) entre outros sintomas que podem ser observados no Gráfico 2. Um dado curioso é que apenas um dos participantes relatou apresentar “fome excessiva”, sintoma muito comum em um indivíduo que apresenta

transtorno de ansiedade generalizada (TAG), porém não prevalente nessa amostragem.

Gráfico 2. Incidência de sintomatologia psicológica.

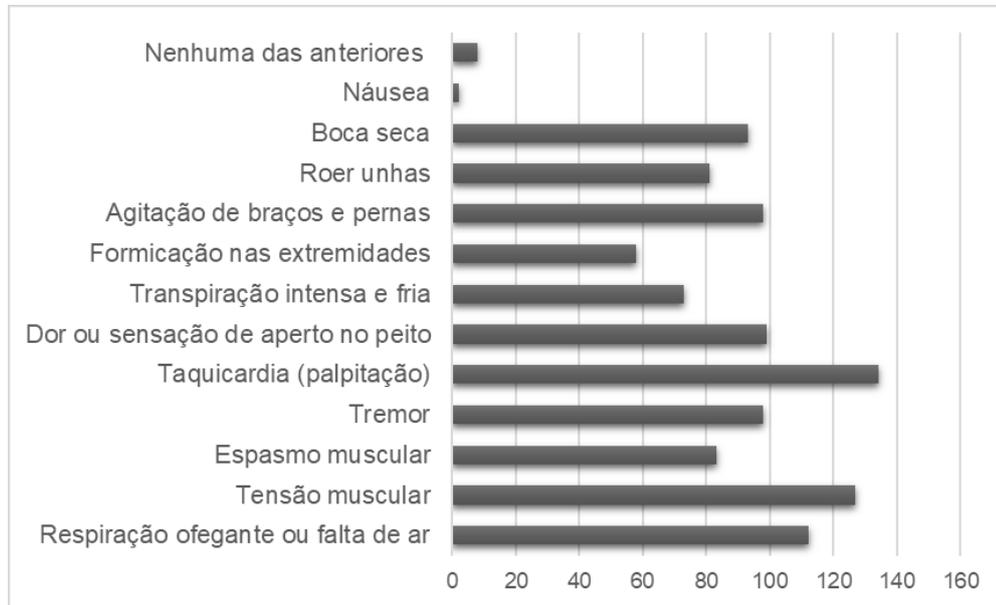
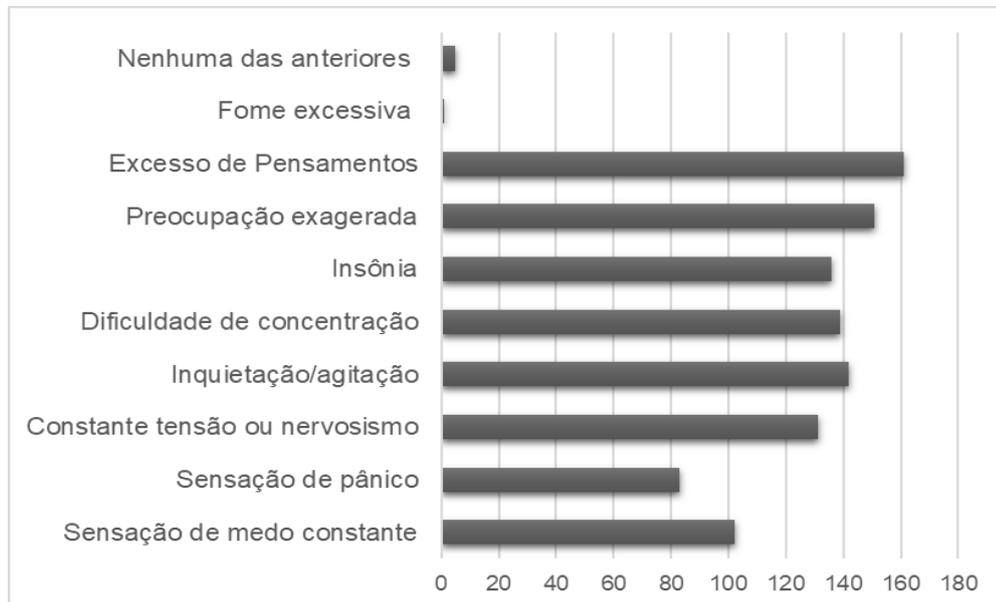


Gráfico 2: Fonte: Os autores.

Os sintomas físicos de TAG são bem característicos, 96,6% dos participantes apresentaram sintomas físicos, sendo o mais prevalente, “taquicardia” (palpitação) (13%), seguido de “tensão muscular” (12%), “respiração ofegante ou falta de ar” (10%), “dor ou sensação de aperto no peito” (9%) entre outros sintomas apresentados no **gráfico 3**. Um dos participantes queixou-se de quadros de náuseas durante as crises de ansiedade,

sintoma que não é muito comum nos quadros de TAG. Se compararmos a porcentagem dos participantes que apresentaram sintomatologia característica de TAG com a taxa de prevalência no mundo que é de 3,6% e 9,3% no Brasil, vemos números extremamente elevados cerca de 27 vezes maior quando comparado às taxas mundiais e 10 vezes maior quando comparada às taxas do Brasil (5).

Gráfico 3. Incidência de sintomatologia física**Gráfico 3:** Fonte: Os Autores.

Segundo Zuardi (2017), um grande problema no diagnóstico de TAG são os sintomas físicos manifestados por um indivíduo, que são relatados de forma vaga não sendo caracterizados como uma enfermidade bem definida, sendo assim os pacientes raramente procuram um profissional especializado.

Em relação aos sintomas psicológicos, o indivíduo manifesta sentimentos de medo, insegurança, irritabilidade, preocupação excessiva e fadigabilidade. No aspecto fisiológico, por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) no cérebro, ocasiona sintomas neurovegetativos, como tremores, agitação de membros superiores e inferiores, insônia, taquicardia, sudorese, tensão muscular e aumento da respiração (14).

Medicamentos alopáticos

A pesquisa identificou que 31,6% dos participantes relataram que já fizeram uso de medicamentos alopáticos para tratamento de TAG.

Os medicamentos mais citados na coleta dos dados estão apresentados no **gráfico 4**, tais como: o clonazepam (31%) medicamento com maior índice de uso pelos participantes, seguido do cloridrato de fluoxetina (27%), alprazolam (9%), cloridrato de sertralina (7%) e diazepam (7%).

Gráfico 4. Porcentagem de uso de Medicamentos alopáticos para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada.

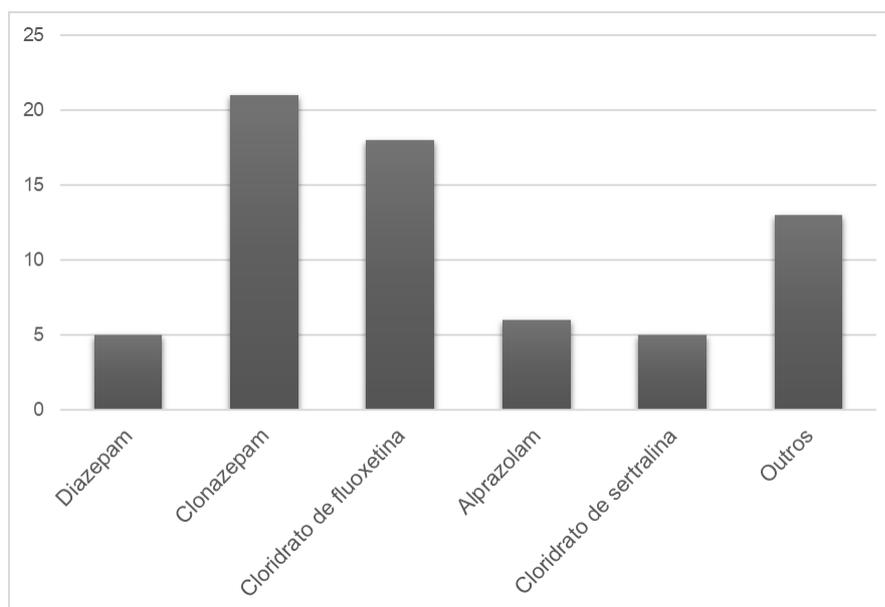


Gráfico 4: Fonte: Os autores.

Na classe dos medicamentos mais usados em ambiente acadêmico aparece a fluoxetina, um antidepressivo inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS), a qual se destaca por ser um dos ISRS mais utilizados e recomendados por não apresentar tantos efeitos adversos graves como outros de sua classe, além de não interferir no ritmo cardíaco em pacientes sem doença cardiovascular pré-diagnosticados e sendo recomendado pela sua efetiva terapêutica mesmo em tratamentos curtos (15, 16).

De acordo com Singh (17), a sertralina ou cloridrato de sertralina, também é um inibidor seletivo de recaptação de serotonina neural, considerado de terceira geração, que atua aumentando o fluxo do neurotransmissor nas fendas sinápticas. Se tolerado em dose terapêutica, é basicamente isento de riscos em cardiopatas, tais efeitos estão associados com sua ação química, alguns desses efeitos são causados pelo próprio aumento da estimulação dos receptores de serotonina pós-sinápticos (18).

O clonazepam é um dos fármacos mais vendidos e segundo dados do Ministério da Saúde (2013), e pertence à classe dos ansiolíticos benzodiazepínicos, tendo como principal propriedade a inibição de algumas funções do sistema nervoso, ocasionando efeito anticonvulsivante, sedação, calmante, musculatura relaxada. O principal e mais frequente efeito colateral relatado é a depressão do Sistema Nervoso Central, que desaparece espontaneamente no decorrer do tratamento ou com redução da dose, e o desenvolvimento de tolerância e dependência também é muito relatado.

Entre os participantes que informaram o uso de medicamentos alopáticos para o tratamento de TAG, 92,3% relataram eficácia no tratamento.

Plantas medicinais

Existem diversas plantas medicinais usadas no tratamento de TAG, porém apenas 31,1% dos participantes relataram que fizeram uso de plantas medicinais para tratamento desses transtornos.

De acordo com o **gráfico 5**, observa-se que a planta medicinal mais usada pelos acadêmicos é a *Passiflora incarnata* L. (38% dos participantes), seguido por *Salix Alba* e *Crataegus oxyacantha* (ambas entre 19% dos participantes), *Matricaria recutita* (11%) e *Valeriana officinalis* (8%).

Gráfico 5. Plantas medicinais utilizados pelos participantes da pesquisa.

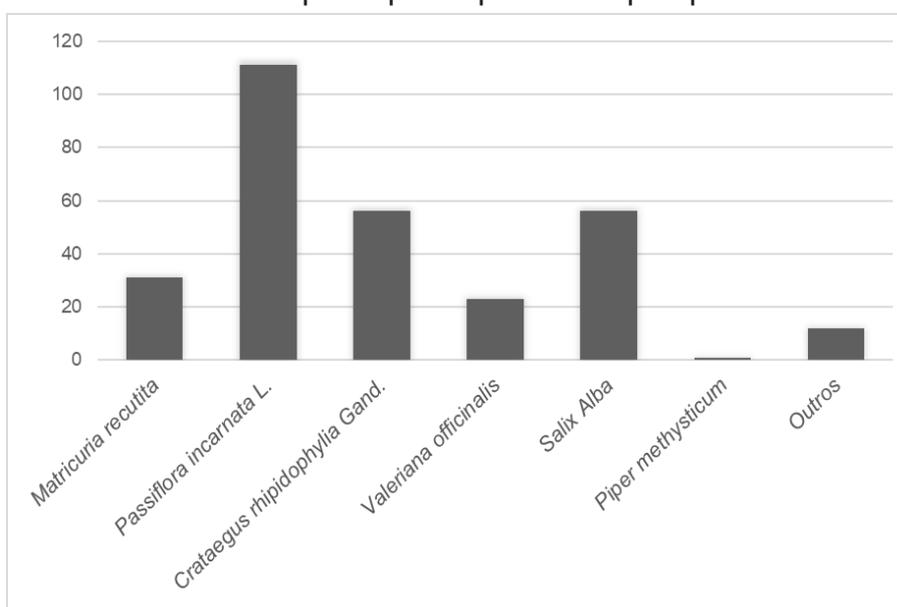


Gráfico 5: Fonte: Os autores.

A *Passiflora incarnata* apresentou o dobro de votos em relação a segunda planta mais conhecida e utilizada. Este elevado número está associado ao conhecimento popular como calmante/ansiolítico, pois esta planta medicinal é facilmente encontrada. Atualmente, um dos fitoterápicos que possui *P. Incarnata* em sua composição e apresenta uma grande adesão no mercado é o Pasalix®, que também completa associando em sua mesma composição o *Crataegus oxyacantha* e o *Salix Alba*. Contudo, de acordo com o Ministério da Saúde (20), não há estudos oficiais sobre o

embasamento da planta medicinal *Crataegus oxyacantha*.

Segundo a monografia do Ministério da Saúde (20), a espécie vegetal *Salix Alba*, também conhecida como salgueiro branco, possui propriedades antiinflamatória, antipirética e analgésica, muito semelhantes ao ácido acetilsalicílico (AAS), portanto, essa droga vegetal pode ser indicada para tratar manifestações dolorosas leves, tensão muscular e dores articulares leves.

Os efeitos desta planta medicinal estão relacionados com a presença da salicina, um

pró-fármaco natural que se converte por reação de oxidação no ácido salicílico. Por essa razão, de acordo com a literatura, a síntese do AAS, é feita a partir da estrutura química de uma substância natural isolada do salgueiro branco, a *Salix Alba*, (20).

Assim como a *Passiflora incarnata*, a *Matricaria recutita* também apresentou uma elevada adesão pelos estudantes. Esse fator pode estar relacionado à efeito cultural, pois a *M. recutita* também é conhecida popularmente como Camomila e considerada como calmante. Desde os antepassados, o chá de camomila, é muito utilizado por pessoas que apresentam crises nervosas, picos de estresse ou dificuldade para dormir (insônia) (21).

Apesar do *Piper methysticum*, conhecido como Kawa-kawa, ter apresentado apenas 1% dos votos, estudos comprovam sua alta efetividade para o tratamento da TAG. Segundo o estudo publicado na Revista Brasileira de Psiquiatria, por Faustino e colaboradores (8), a *P. methysticum* é uma das espécies com um número elevado de estudos envolvendo-a no tratamento de transtorno de ansiedade, demonstrando redução considerável da ansiedade e ausência dos sintomas mesmo após duas semanas da suspensão do tratamento.

Tabela 2. Principais marcadores químicos e características das plantas medicinais usadas no tratamento de ansiedade.

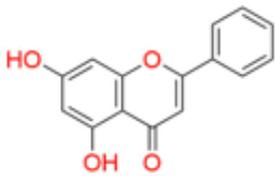
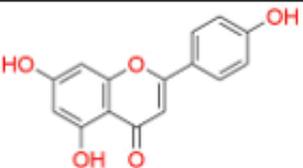
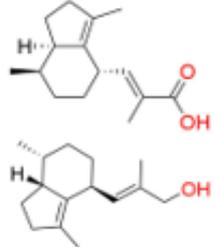
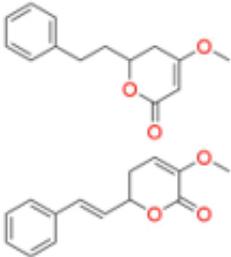
Planta medicinal	Mecanismo de ação	Indicação terapêutica	Marcador fitoquímico	Molécula Planta Medicinal	Referência bibliográfica
<i>Passiflora incarnata</i>	- Modulação do receptor GABA	Insônia e ansiedade	Crisina		(9, 22)
<i>Matricaria recutita</i>	- Modulador de neurotransmissores como GABA serotonina e outros.	Calmante, ansiedade e insônia	Apeginina		(21)
<i>Valeriana officinalis</i>	- Modulador de receptor de GABA	Insônia, ansiedade e sedativo moderado	Ácido valerênico Valerenol		(23)
<i>Piper methysticum</i>	- Modulação do canal de gaba - Inibição da MAO - Inibição de recaptção de norepinefrina	Insônia, ansiedade e estresse	Dihydrokavain e Kavain		(9)

Tabela 2: Fonte: Os autores.

Entre os alunos que informaram o uso de plantas medicinais para a patologia estudada, 73,6% relataram eficácia no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

Atualmente nas Políticas Nacionais implantadas no SUS existe a Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (PNPMF), visam uma maior opção terapêutica para os tratamentos, sendo algumas utilizadas no TAG, por seus efeitos ansiolíticos, podendo ter maior estudos clínicos controlados sobre a eficácia destes aos pacientes e que ainda são desconhecidas por boa parte da sociedade (24).

Conclusão

A taxa dos estudantes que apresentaram sintomatologia característica de TAG é cerca de 27 vezes maior que a prevalência mundial e 10 vezes maior que a taxa de prevalência no Brasil. Além disso, 80% dos indivíduos consideram-se ansiosos, entretanto destes, apenas 41% possuem diagnóstico. Contudo, devido a situação que o país e o mundo enfrentam, em decorrência da pandemia da COVID-19, os resultados podem ter sofrido influência devido a este cenário de tensão e incertezas que impactam na saúde mental, desencadeando eventos de ansiedade, pois os dados foram coletados em meio a este período.

Os medicamentos alopáticos têm sido amplamente empregados no tratamento de TAG, cerca de 30% dos indivíduos utilizam ou já utilizaram e houve melhora e alívio de sintomas. Entretanto, somente 14% dos estudantes utilizam ou já utilizaram fitoterápicos para tratamento da ansiedade. Fato este que pode estar relacionado ao tempo necessário para atingir o efeito terapêutico, que pode ser em longo prazo, favorecendo o abandono do tratamento.

Mesmo no ambiente acadêmico em área da Saúde, nota-se que 38,9% dos universitários não possuem conhecimento sobre as terapias alternativas, o que fica evidente a necessidade de uma maior divulgação sobre o assunto. Uma possível formação de uma liga acadêmica multidisciplinar voltada para ministrar palestras, *workshops*, cursos, materiais impressos ou digitais e outras atividades que incorporem essa abordagem no cotidiano seria muito relevante, pois a introdução de tais conhecimentos na formação de profissionais da saúde será capaz de promover políticas de promoção a saúde devido a interação com os pacientes disseminado a ideia de que o efeito de uma terapia não precisa ser imediato para ser considerado bom e que existem alternativas que precedem o tratamento alopático e até pode ser associado com o mesmo promovendo maior qualidade de vida. Sendo assim foi proposto um plano de intervenção através da divulgação de um folder ilustrativo, sobre o conteúdo abordado. Este informativo se encontra no anexo I.

Agradecimentos

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso teve a colaboração de diversas pessoas a qual agradecemos em especial aos professores orientador e co-orientadora do projeto, Rodrigo Gonzaga e Alyne Alexandrino, por toda paciência e dedicação para o amadurecimento do projeto, e ao professor que ministrou a matéria TCC II, Prof. Leandro Giorgetti por toda base de conhecimentos ofertados ao longo do semestre.

Referências

1. Andrade JV, Pereira LP, Vieira PA, da Silva JVS, de Macedo Silva A, Bonisson MB, et al. **Ansiedade: Um dos Problemas do Século XXI**. Revista de Saúde REAGES. 2019;2(4):34-9.
2. Zanusso CS. **Fitoterapia e essências florais no controle da ansiedade entre docentes do curso de graduação em enfermagem**. 2019.
3. Braga JEF, Pordeus LC, Silva ATMC, Pimenta FCF, Diniz MDFFM, Almeida RN. **Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica**. Rev bras ciênc. saúde. 2010.
4. Schönhofen FDL, Neiva-Silva L, Almeida RBD, Vieira MECD, Demenech LM. **Transtorno de ansiedade generalizada entre estudantes de cursos de pré-vestibular**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2020(AHEAD).
5. Astrês Fernandes M, Pinho Ribeiro HK, Marques Santos JD, de Souza Monteiro CF, dos Santos Costa R, Silva Soares RF. **Prevalência dos transtornos de ansiedade como causa de afastamento de trabalhadores**. Revista Brasileira de Enfermagem. 2018;71.
6. Vasconcelos JRDO, Lôbo APDS, Melo Neto VLD. **Risco de suicídio e comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade generalizada**. Jornal brasileiro de psiquiatria. 2015;64(4):259-65.
7. Psiquiatria I. **Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada**. Medicina (Ribeirão Preto, online). 2017;50(Supl. 1):51-5.
8. Faustino TT, Almeida RBD, Andreatini R. **Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados**. Brazilian Journal of Psychiatry. 2010;32(4):429-36.
9. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. **Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence**. European neuropsychopharmacology. 2011;21(12):841-60.
10. da Silva DR, Panosso IR, Donadon MF. **Ansiedade em universitários: fatores de risco associados e intervenções—uma revisão crítica da literatura**.
11. Lima JRND, Pereira AKADM, Nascimento EGCD, Alchieri JC. **Percepção do acadêmico de enfermagem sobre o seu processo de saúde/doença durante a graduação**. Saúde & Transformação Social. 2013;4(4):54-62.
12. Caetano VC, Araujo FM, Machado MP. **Ansiedade, Estresse e Depressão Associado ao Índice de Rendimento Acadêmico em**

Estudantes de Fisioterapia. Cadernos de Educação, Saúde e Fisioterapia. 2019;6(12).

13. Lopes KC DSP, dos Santos WL. **Transtorno de ansiedade.** Revista de Iniciação Científica e Extensão. 2018;1(1):45-50.

14. Association AP. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais:** Artmed Editora; 2014.

15. Hiemke C, Härtter S. **Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors.** Pharmacology & therapeutics. 2000;85(1):11-28.

16. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. **Farmacologia Ilustrada-6ª** Edição: Artmed Editora; 2016.

17. Singh HK, Saadabadi A. Sertraline. **StatPearls** [Internet]: StatPearls Publishing; 2019.

18. Lannes AS. **Uso de antidepressivos na infância e adolescência.** 120 p. 2018. Monografia (graduação em farmácia)– Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora. 2018.

19. Brasil, Ministério da Saúde. NBR 293/2013: **Clonazepam.** Brasília: 2013. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/agosto/28/Clonazepam.pdf>.

20. Brasil, Ministério da Saúde. **Monografia da espécie Salix alba.** Brasília: Direb-002-Fio-13, 2015. 74 p. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Salix-alba.pdf>.

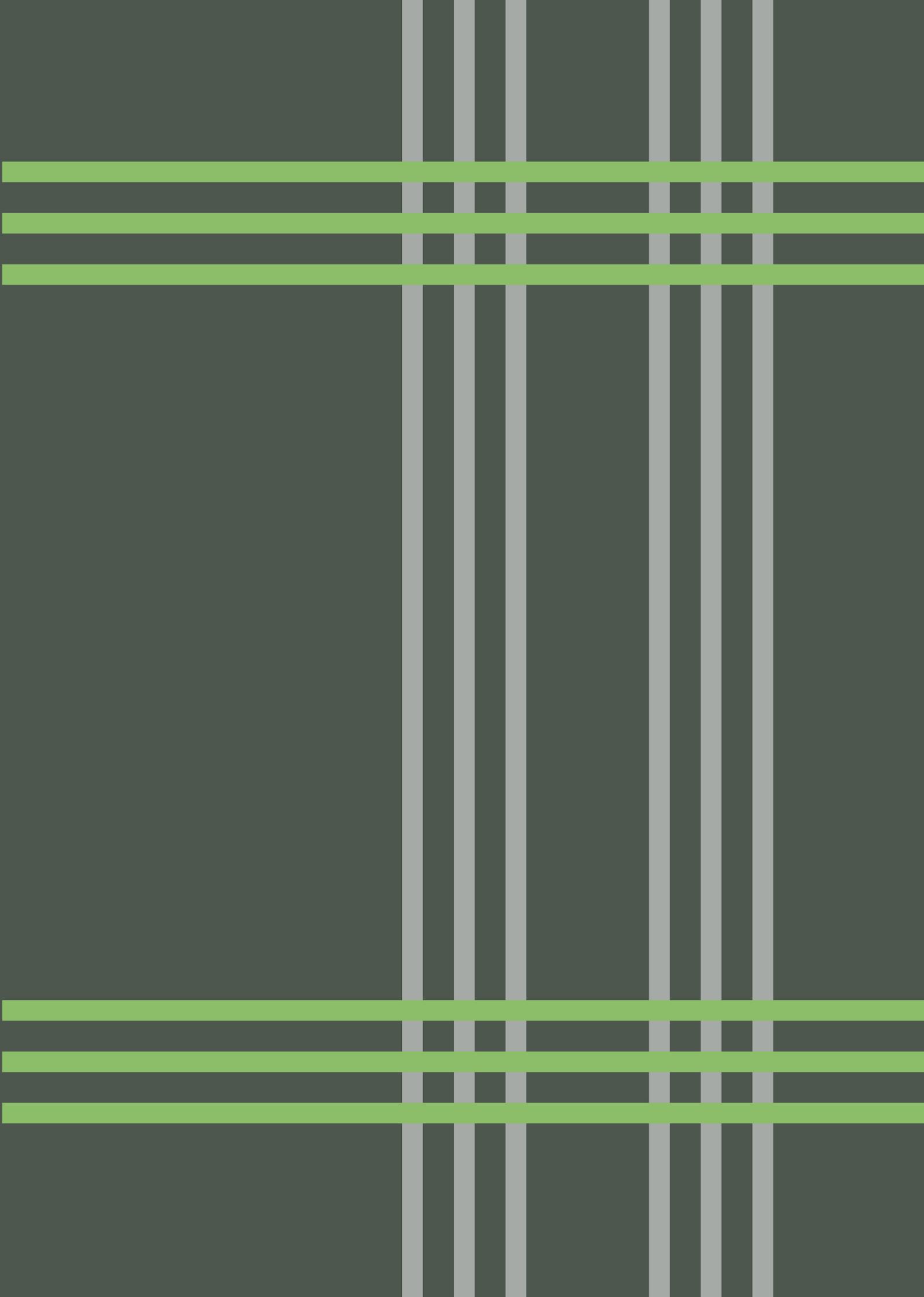
21. Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. **Chamomile (Matricaria recutita) may have antidepressant activity in anxious depressed humans-an exploratory study.** Alternative therapies in health and medicine. 2012;18(5):44.

22. Fonseca LRD, Rodrigues RDA, Ramos ADS, da Cruz JD, Ferreira JLP, Silva JRDA, et al.

Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: An Unexploited Potential. The Scientific World Journal. 2020;2020.

23. Patočka J, Jakl J. Biomedically relevant chemical constituents of Valeriana officinalis. Journal of applied biomedicine. 2010;8(1):11-8. **O uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade**

24. Santana G, Silva A.. **Centro Universitário São Camilo,** São Paulo, SP. 2015.



Review Article: Open Access



APPLICATION OF FMEA TOOL TO ANALYZE NOTIFICATIONS OF TECHNICAL COMPLAINTS OF SOLID DOSAGE FORMS IN THE CONTEXT OF QUALITY BY DESIGN

Authors: Caroline Bicouv¹, Luiza Novaes Alves Pereira¹, Leandro Giorgetti^{2, A}

¹Acadêmica do curso de farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

²Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

Abstract

The quality control in pharmaceutical industries has been gradually improved with the implementation of new strategies and technologies, in order to make it possible to obtain increasingly effective and safe products. With the advent of the Quality by Design (QbD) concept, the production of medicines started to be optimized by delimiting the quality parameters of the products from the initial stages of development and formulation planning based on the characteristics of the active pharmaceutical ingredient, aiming defect prevention and continuous improvement of the production chain. Therefore, the present study constitutes a quantitative analysis of notifications of irregularities in solid medicines published on the National Health Surveillance Agency (ANVISA) official website during the period from 2017 to 2019, using the Failure Mode Analysis and Effects (FMEA) methodology in QbD context. Of the 421 notifications of irregular pharmaceutical products analyzed, 28.5% corresponded to technical complaints and, of this total, 60.0% were related to solid medicines. After evaluating the data, it was found that approximately 80.0% of the non-conformities found were related to aspect, dissolution, packaging, dosing and purity. Thus, it can be inferred that the QbD is an efficient strategy for the management of risks related to production, aiming at cost reduction and implementation of strategies that allow the gradual reduction in the number of technical complaints of these products.

Keywords: Quality by Design; quality control; solid dosage forms

^ACorresponding author:

^AProfessor Orientador Leandro Giorgetti – E-mail: – lgiorgetti@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.105> - Article received on: July 17, 2020; accepted October 21, 2020; published in November 2020 in Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 3, N.3, Online, ISSN: 2595-0584 – www.bjns.com.br. All authors contributed equally to the article. The authors declare no conflict of interest This is an open access article under the CC - BY license: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Introduction

According to a report by the World Surveillance and Monitoring System of the World Health Organization (WHO), it is estimated that, in underdeveloped countries, about one in ten drugs marketed does not present acceptable quality standards, either due to irregularities related to falsification of products or caused by manufacturing errors (1).

With the expansion of the pharmaceutical industry and the production of medicines, new products are constantly made available on the market. Solid dosage forms stand out in relation to the others because they have significant advantages, such as ease of administration and transport, longer shelf life and good physical-chemical stability (2).

At the same time, there was a need to increase the monitoring of the quality of these products, causing the pharmaceutical industries to start

investing in the implementation of new strategies and technologies aimed at obtaining products that are increasingly effective and safe. One of the main forms of monitoring in the post-marketing phase is through the notification of technical complaints, which can be defined as any irregularity related to technical or legal aspects, capable or not of causing damage to individual and collective health (3). Quality control is a key element of any industrial process to give credibility to products and stability for companies in the respective sector. With the emergence of the era of total quality management since 1980 (**Figure 1**), the focus of industries has shifted to controlling variables that can affect the desired quality of products from the planning stage, through guided strategies mainly in the concept of QbD (4,5).

Figure 1: Main elements of Total Quality Management



Source: The author

According to Nadpara *et al.* (6), QbD is a modern approach to pharmaceutical products that provides guidance for industries to improve their manufacturing processes, by optimizing operating systems and managing production-related risks.

However, the main challenge is the identification of all potential points of failure capable of compromising the quality of the products, since most processes do not have a carefully defined standard. In this context, the use of quality tools becomes an important alternative to assist in decision making involving the directing of resources to continuous improvement practices in stages considered most critical (7,8).

In view of the breadth of the bibliography regarding risk management in industrial processes, the FMEA methodology was the most appropriate tool for this study, since it allows the identification of irregularities that represent greater risks, enabling the planning of actions corrective and preventive measures capable of reducing the occurrence of non-conformities (9,10).

In this sense, the objective of the work was to quantitatively assess notifications of irregular solid medicines published by ANVISA during the period from January 2017 to December 2019, using the FMEA tool within the context of QbD.

Materials and methods

The present study was carried out through a data survey of notifications of technical complaints of solid dosage forms published in the form of Specific Resolutions (SR) in the “Irregular Products” area of the official website of ANVISA (11), during the period from January 2017 to December 2019.

After a systematic search, notifications were collected according to the dosage form and the type of irregularity presented by the products. Were considered data related to pharmacotechnical problems, contamination, non-compliance with general manufacturing standards and non-conformities in packaging, for further subdivision into 12 categories (**Table 1**).

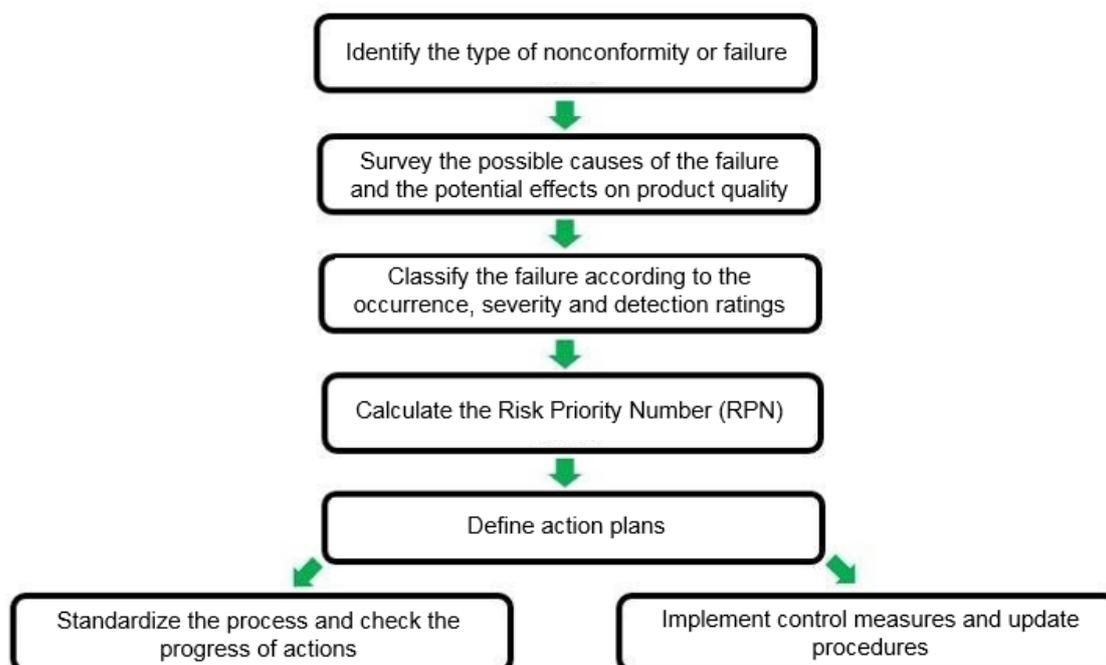
Table 1: Categorization of notifications of technical complaints related to medicines

CATEGORY	IRREGULARITIES INCLUDED
Aspect	- Alteration of organoleptic characteristics (color, flavor, odor and texture).
Microbiological contamination	- Microbial count above the specification or presence of pyrogen.
Contamination by active substance	- Presence of substances not described in the formulation.
Description	- Differences between the description and the appearance of the product.
Disintegration	- Disintegration test failure.
Dissolution	- Dissolution test failure.
Dosing	- Active ingredient content out of specification.
Packaging	- Product characteristics different from those in the original packaging; - Absence of information on labels or failures in recording product data on packaging; - Product packaging with different material than registered; - Lack of content in the product bottle or problems with filling.
Stability	- Stability test failure.
Formulation	- Presence of lumps or irregularities on the surface of the drugs.
Average weight	- Weight out of specification or variation range.
Purity	- Presence of impurities or less active polymorphic forms; - Out of specification results for related substances test; - Use of irregular or prohibited raw materials.

Source: The author

Right after, the numbers of notifications were counted separately according to the respective categories and proceeded to the subsequent steps of application of the tool (**Figure 2**).

Figure 2: Application steps of FMEA tool for analysis of nonconformities in solid formulations between January 2017 and December 2019



Source: Adapted from Saxer (10).

In the occurrence classification (**Table 2**), the main criterion adopted was the frequency at which a given failure was repeated during the period studied. On the other hand, the severity index was defined according to the possible consequences that the failure can bring, so, the main criterion adopted was the dangerousness of the effects, considering aspects such as risks to the health of patients, effectiveness commitment and loss of credibility of the product. Finally, the detection scale was established based on the probability of avoiding failure, thus, the smaller the amount of pre-existing controls, the higher the value assigned, considering that there will be an increased risk of a non-compliance reaching the customer (9,10).

Table 2: Occurrence, severity and detection rating scale

RATING	OCCURRENCE		SEVERITY		DETECTION	
	Definition	Criteria	Definition	Criteria	Definition	Criteria
1	Remote frequency	Once every 3 years	No effect	<ul style="list-style-type: none"> - No impact on the effectiveness or safety of the product; - Failures that are not notified by the customer but represent a non-compliance with Good Manufacturing Practices. 	Failure certainly detected	Failure immediately detected by automatic control or simple tools (e.g.: monitoring the average weight of medicines automatically)
2	Very low frequency	Twice every 3 years	Very minor	<ul style="list-style-type: none"> - Failures that do not cause health risks, but are detectable (e.g.: missing capsule) - Process problems that affect products sporadically (e.g.: empty packaging). 	Very high probability of detection	Failure avoided or detected by sampling control (e.g.: quality control analysis)
3	Low frequency	3 times every 3 years	Minor	<ul style="list-style-type: none"> - Failures that do not have meaningful impact on the effectiveness of the product but may cause questions about integrity or stability. 	High probability of detection	Failure avoided or detected by continuous visual/manual control
4	Infrequent	4 times every 3 years	Low	<ul style="list-style-type: none"> - Failure can represent regulatory non-compliance. 	Moderate probability of detection	Failure prevented or detected by periodic visual/manual control (random checks)

5	Occasional frequency	5 times every 3 years	Noticeable	<ul style="list-style-type: none"> - Organoleptic characteristics different from the usual (e.g.: unpleasant smell, atypical taste); - Perceptible quality deviations that can compromise the effectiveness of the medication (e.g.: open capsules). 	Failure eventually detected	Failure avoided or detected during the execution of Standard Operating Procedures
6	Moderate frequency	6 times every 3 years	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> - Failures that are easily noticed by the customer, affecting the amount of sales of the product; - Noticeable loss of performance (e.g.: medication has no effect). 	Failure regularly detected	Failure can be detected or prevented, but in certain situations, such as internal inspections and audits
7	Frequent	7 times every 3 years	High	<ul style="list-style-type: none"> - Missing or incorrect information in leaflets, package inserts or labels; - Label errors (e.g.: incorrect expiration date); - Failure to close primary and/or secondary packaging. 	Low probability of detection	Failure prevented or detected by sporadic verification (not officially foreseen)
8	High frequency	8 times every 3 years	Very high	<ul style="list-style-type: none"> - Production irregularities; - Failure can cause withdrawal or suspension of drug sales. 	Very low probability of detection	Failure can be avoided, but there is no defined mechanism for detection
9	Very high frequency	9 times every 3 years	Hazardous	<ul style="list-style-type: none"> - Incorrect product (inconsistency between label and content); - Medicines have constituents in concentrations different from the specifications of the standard formula, which can cause serious clinical consequences. 	Failure usually not detected or prevented	Failure without any technical, manual or visual control that allows detection

10	Highest frequency	10 times every 3 years	Critical	- The failure represents a potential risk to patient safety, life or health; - Microbiological, chemical or physical contamination, with possible clinical consequences.	Almost undetectable failure	Neglected or imperceptible failure
----	-------------------	------------------------	----------	---	-----------------------------	------------------------------------

Source: Adapted from Stersi e Rito (9).

From the attribution of the occurrence, severity and detection indices, the RPN was calculated according to the following formula: **Risk Priority Number (RPN) = Occurrence x Severity x Detection**

The calculation of the RPN allows the assessment of the criticality levels of the failures and the definition of which stages of the process should be prioritized. For the determination of the most critical faults, it

should be considered that, if the scales range from 1 to 10, the maximum RPN value for a fault that simultaneously presents maximum indexes of O, S and D is equal to 1000. Therefore, to obtain 90% statistical confidence for the process, 90% of the highest RPN values must be prioritized. Thus, all RPN values equal to or above 100 must be classified as critical or unacceptable (4,9).

Results and discussion

During the years 2017 to 2019, ANVISA has published a total of 421 notifications of irregular pharmaceutical products, of which 136 were for the year 2017, 108 for 2018 and 177 for 2019. Of this total, 120 (28,5%) were related pharmacotechnical problems, contamination, non-compliance with general manufacturing standards and non-conformities in packaging. Of these notifications, 72 (60,0%) were about solid medicines, such as tablets, capsules, lyophilized powders, suspension powders and sugar-coated tablets (**Table 3**).

Table 3: FMEA table of notifications of technical complaints for solid dosage forms

Dosage form	Failure type reported	Number of notifications	Potential causes	Potential effects	O	S	D	RPN
Tablet	Packaging	10	<ul style="list-style-type: none"> - Packaging materials out of specifications; - Absence of a labeling control mechanism; - Failure in the packaging closing mechanisms. 	Absence or error of information that can compromise the treatment	10	7	9	630
	Dissolution	10	<ul style="list-style-type: none"> - Failures in formulation development; - Polymorphism in raw materials; - Failures in qualification of raw material suppliers; - Low robustness in process. 	Recall or suspension of drug sales	10	8	2	160
	Aspect	7	<ul style="list-style-type: none"> - Incompatibility between drug and excipients; - Problems related to product stability; - Product contamination. 	Effectiveness commitment or risk of non-adherence to drug treatment	7	5	3	105
	Dosing	5	<ul style="list-style-type: none"> - Equipment failures (e.g.: calibration or maintenance); - Absence of effective control mechanisms; - Failure to define specifications for the product's active ingredient content. 	Risk of clinical consequences from underdose or overdose	5	9	2	90
	Purity	4	<ul style="list-style-type: none"> - Poor quality of raw materials; - Use of irregular or prohibited raw materials; - Absence of effective control mechanisms. 	Clinical consequences resulting from product ineffectiveness	4	9	2	72
	Average weight	2	<ul style="list-style-type: none"> - Low robustness in process. - Absence of effective control mechanisms; - Equipment failures (e.g.: calibration or maintenance). 	Recall or suspension of drug sales	2	8	2	32
	Description	4	<ul style="list-style-type: none"> - Non-compliance with regulatory standards; - Use of the incorrect standard formula or exchange of raw materials during the manufacture of the product; - Absence of effective detection mechanisms. 	No health risks, but can be detected by the customer and generate consumer complaints	4	2	3	24

Capsule	Packaging	2	<ul style="list-style-type: none"> - Packaging materials out of specifications; - Absence of a labeling control mechanism; - Failure in the packaging closing mechanisms. 	Absence or error of information that can compromise the treatment	2	7	9	126
	Purity	2	<ul style="list-style-type: none"> - Poor quality of raw materials; - Use of irregular or prohibited raw materials; - Absence of effective control mechanisms. 	Clinical consequences resulting from product ineffectiveness	2	9	2	36
	Contamination by active substance	1	<ul style="list-style-type: none"> - Insufficient sanitization of production lines; - Presence of contaminants in raw materials; - Use of the incorrect standard formula or exchange of raw materials during the manufacture of the product. 	Potential risk to patient safety, with possible clinical consequences	1	10	2	20
	Dosing	1	<ul style="list-style-type: none"> - Equipment failures (e.g.: calibration or maintenance); - Absence of effective control mechanisms; - Failure to define specifications for the product's active ingredient content. 	Risk of clinical consequences from underdose or overdose	1	9	2	18
	Average weight	1	<ul style="list-style-type: none"> - Low robustness in process. - Absence of effective control mechanisms; - Equipment failures (e.g.: calibration or maintenance). 	Recall or suspension of drug sales	1	8	2	16
	Disintegration	1	<ul style="list-style-type: none"> - Failures in formulation development; - Poor quality of raw materials; - Failures in qualification of raw material suppliers; - Absence of effective control mechanisms. 	Drop in performance (reduced pharmacological effect)	1	6	2	12

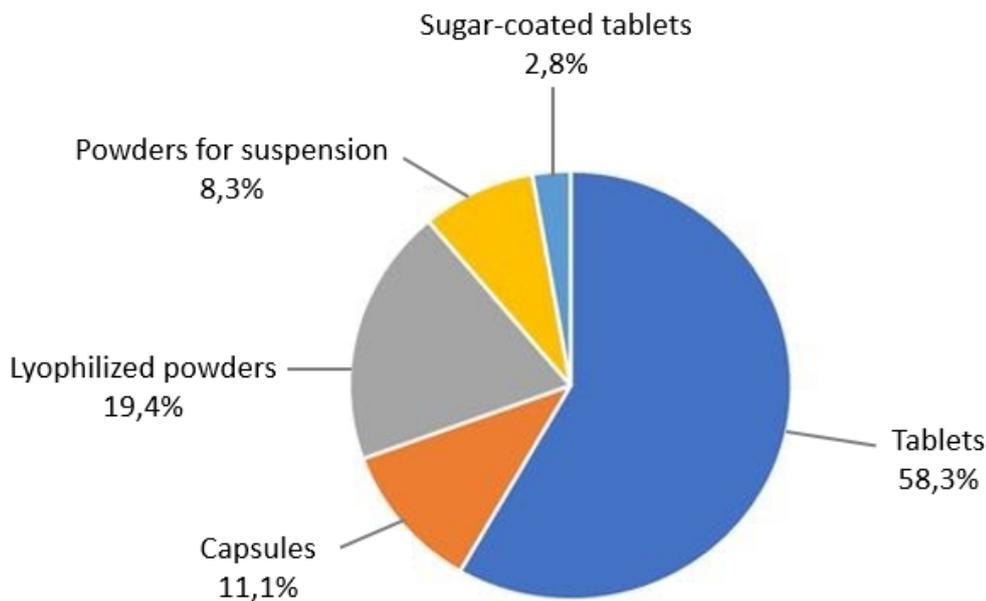
Lyophilized powder	Packaging	4	<ul style="list-style-type: none"> - Packaging materials out of specifications; - Absence of a labeling control mechanism; - Failure in the packaging closing mechanisms. 	Absence or error of information that can compromise the treatment	4	7	9	252
	Microbiological contamination	4	<ul style="list-style-type: none"> - High water activity in the formulation due to failure in the lyophilization process; - Poor quality of raw materials; - Uncontrolled environmental conditions during production; - Failure in the packaging closing mechanisms; - Insufficient sanitization of production lines; - Inadequate employee attire. 	Potential risk to patient safety, with possible clinical consequences	4	10	2	80
	Aspect	5	<ul style="list-style-type: none"> - Incompatibility between drug and excipients; - Problems related to product stability; - Product contamination. 	Effectiveness commitment or risk of non-adherence to drug treatment	5	5	3	75
	Dosing	1	<ul style="list-style-type: none"> - Equipment failures (e.g.: calibration or maintenance); - Absence of effective control mechanisms; - Failure to define specifications for the product's active ingredient content. 	Risk of clinical consequences from underdose or overdose	1	9	2	18
Powder for suspension	Packaging	2	<ul style="list-style-type: none"> - Packaging materials out of specifications; - Absence of a labeling control mechanism; - Failure in the packaging closing mechanisms. 	Absence or error of information that can compromise the treatment	2	7	9	126
	Formulation	2	<ul style="list-style-type: none"> - Stability problems; - Poor quality of raw materials. - Absence of studies regarding the physical-chemical characteristics of the drug. 	Recall or suspension of drug sales	2	8	3	48
	Aspect	2	<ul style="list-style-type: none"> - Incompatibility between drug and excipients; - Problems related to product stability; - Product contamination. 	Effectiveness commitment or risk of non-adherence to drug treatment	2	5	3	30

Sugar-coated tablets	Packaging	1	- Packaging materials out of specifications; - Absence of a labeling control mechanism; - Failure in the packaging closing mechanisms.	Absence or error of information that can compromise the treatment	1	7	9	63
	Stability	1	- Absence of studies regarding the physical-chemical characteristics of the drug; - Inadequate conditions during the manufacture, storage and transportation of the product.	Drop in performance (reduced pharmacological effect), which may impact product sales	1	6	2	12

Source: The author

According to the survey, the solid dosage forms that presented the highest number of notifications were tablets (58,3%) and lyophilized powders (19,4%), as shown in **Figure 3**.

Figure 3: Notifications of solid dosage forms from January 2017 to December 2019



Source: The author

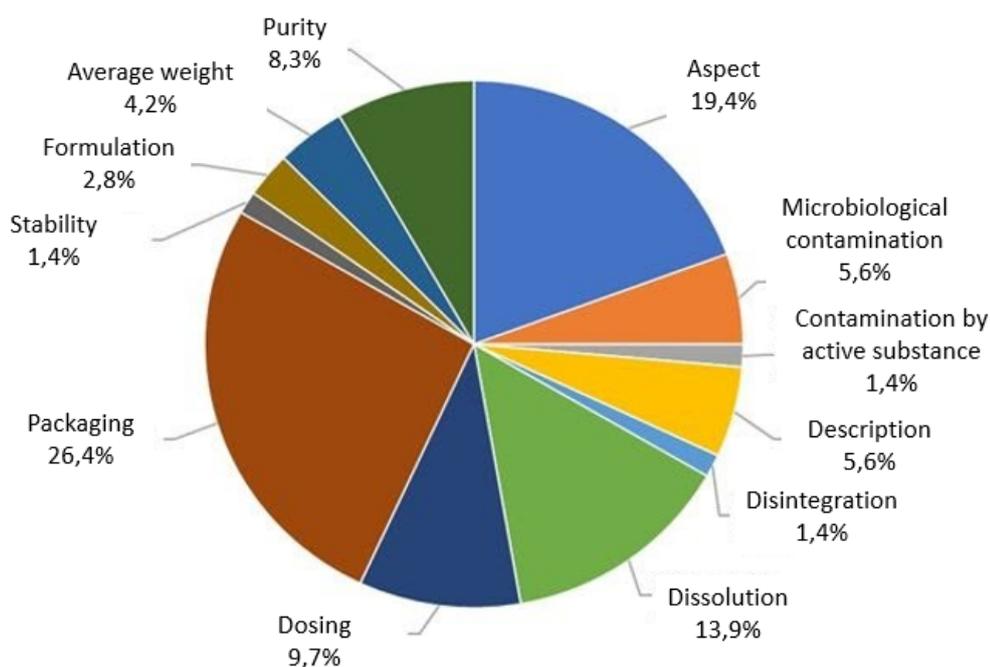
Juliani (12) explains that although have some advantages over other dosage forms, the tables have significant disadvantages, such as limiting the amount of drug in the preparation and difficulty in adjusting the dose of the final medication, which can be determining factors for a higher number of notifications of irregularities if not carefully formulated.

On the other hand, the dosage form that presented the lowest number of notifications was the sugar-coated tablet, with 2,8% of the total. However, due to the dredging process takes time and technique,

increases the size of the tablet by 50% weight/volume and has a higher cost, the sugar-coated tablets are being increasingly replaced on the market by film-coated tablets, which may justify the low number of notifications (12).

Of the 72 notifications, approximately 80% were related to aspect, dissolution, packaging, dosing and purity (**Figure 4**). In addition, based on the analysis of the RPN obtained, irregularities related to the first three parameters were classified as critical, due to the high number of notifications and significant impact on the quality of the products.

Figure 4: Categories of irregularities related to solid dosage forms notified between January 2017 to December 2019



Source: The author

Regarding packaging, the Design Space strategy, in the context of QbD, can significantly contribute to reducing the number of notifications related to the packaging of medicines. In this study, the Design of Experiments (DoE) lead to a set of experiments, whose statistical analysis may point to the main factors capable of impairing the stability

of the product or the packaging function, such as dimension, color, flexibility, diagramming, format and graphic aspects (5,13).

Another relevant non-conformity observed for tablets and powders was the aspect. This parameter is important for the credibility of the product, because through the organoleptic characteristics (such as color, odor, flavor and

texture) is possible to identify the occurrence of physical-chemical changes, contamination or degradation processes capable of compromising the stability or effectiveness of the medicine, which may represent risks to patient safety (14,15).

Chemical and biological properties such as purity, pKa, photolytic and oxidative stability, partition coefficient and permeability to biological membranes should also be considered, since they directly influence the choice of pharmaceutical adjuvants and the most suitable materials for product packaging (5).

According to Andrade Jr. (16), another study of paramount importance for the development of drugs is that of drug-excipient compatibility, carried out mainly through analytical techniques that employ thermal methods, such as differential exploratory calorimetry (DSC), differential thermal analysis (DTA) and thermogravimetry (TGA), whose main objective is to minimize problems related to possible reactions between the active pharmaceutical ingredient and the other components of the formulation, such as loss of stability and variability of aspect. In addition, they can be useful for maximizing the shelf life of the product, improving the understanding of interactions between medicines and avoiding waste of raw materials.

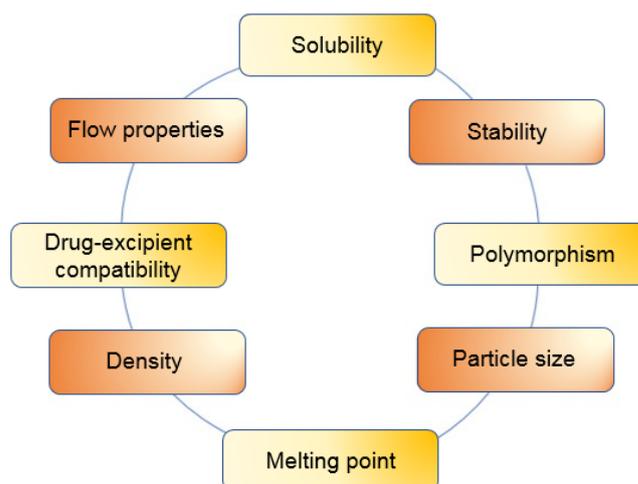
In addition to the aspect, other parameters directly linked to performance of the medicines that presented a significant number of notifications were disintegration, dissolution, average weight and dosing. The disintegration and dissolution tests are directly linked to the therapeutic effect of a medicine, since they are

essential steps for the bioavailability of drug in body. On the other hand, the average weight and dosing tests are related to the uniformity of the medicines and therefore are important to ensure dosage aspects of the product (14).

One of the main strategies of QbD to avoid non-conformities related to these parameters is conducting preformulation studies, which consists of the development of the product based on the physical-chemical characteristics of the drug and excipients, considering aspects such as the desired clinical performance, stability, safety and effectiveness (16).

Nadpara and collaborators (6) highlighted that preformulation studies are important for the quality control of raw materials, since the variability of the properties of the inputs used in the manufacturing process increases the chance of obtaining a product outside the desired standards (**Figure 5**).

Figure 5: Main preformulation studies



Source: Adapted from Nadpara *et al.* (6) Physical properties such as flow and density can directly impact operations such as compressing tablets or capsules filling, resulting in non-

conformities related to average weight and appearance, for example. In addition, depending on the biopharmaceutical classification of the active pharmaceutical ingredient, the solubility characteristics between different polymorphs have a direct impact on the dissolution and bioavailability of drugs. Thus, the processes of synthesis and impurities quantification and degradation products in raw materials become essential to ensure adequate purity to produce the medicine (5,13).

The analytical method used in quality control can also influence the occurrence of notifications of irregularities, especially when generating unreliable results. Although not mandatory nowadays, the QbD concept can be applied in the analytical context for the development and validation of methods (17). According to the quality guide ICH Q8 (R2) about Pharmaceutical Development proposed by the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (18), the technique of Analytical Quality by Design (AQbD), opposes the traditional method of Quality by Testing (QbT), because establishes the experimental variables capable of affecting the analytical method even before the start of development, enabling robust, reproducible and more reliable methods. Therefore, the application of AQbD has several advantages and constitutes an effective approach to reduce failures in quality control that can result in notifications of technical complaints.

Other types of notifications in evidence were of microbiological contamination or by active substances. According to the ICH Q7 guideline about Good Manufacturing Practices

(19), some ways to mitigate contamination during the production of medicines are the implementation of adequate ventilation systems in the production environment, careful selection of formulation preservatives, cleaning validation process, pest control measures and use of appropriate equipment to control air pressure, microorganisms, dust, humidity and temperature.

Another important alternative for reducing the number of non-compliant products is the implementation of quality control mechanisms in real time, from which specific parameters are evaluated during the production of the medicine to facilitate the traceability of failures, optimize processes and reduce the number of batch release tests (6.15).

The implementation of these mechanisms can be done through Process Analytical Technology (PAT) tools, such as control measurements and analyzers on the production line or monitoring programs that perform complete product tests at defined intervals, aiming to reduce the variability of inputs and equipment during the manufacturing process, optimize the production cycle time, generate information about the products in real time during the release tests and automate the processes to reduce errors arising from human failures (8,13).

Conclusion

With the FMEA methodology, it was possible to assess notifications of technical complaints for solid drugs, according to the frequency, probability of detection and the impact generated by the failures, prioritizing them according to the level of criticality. In addition, it can be concluded that QbD strategies, use of tools based on mathematical models and real-time control mechanisms, can significantly contribute to reducing the occurrence of quality deviations, rejection of product batches, non-conformities regulatory and costs of investigating consumer complaints, by incorporating quality attributes into products since the development process.

References

1. World Health Organization. **Sistema Mundial de Vigilância e Monitorização da OMS para os produtos médicos de qualidade inferior e falsificados**. 2018;73.
2. Allen Jr L V., Popovich NG, Ansel HC. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 2013;716.
3. Lima PF de, Cavassini ACM, Silva FAT, Kron MR, Gonçalves SF, Spadotto A, et al. **Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010**. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2013;22(4):679–86.
4. Grangeia HB, Silva C, Simões SP, Reis MS. **Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives**. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2020;147:19–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.007>
5. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. **Understanding pharmaceutical quality by design**. *AAPS J*. 2014;16(4):771–83.
6. Nadpara NP, Thumar R V., Kalola VN, Patel PB. **Quality by design (QBD): A complete review**. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2012;17(2):20–8.
7. Fahmy R, Kona R, Dandu R, Xie W, Claycamp G, Hoag SW. **Quality by design I: Application of failure mode effect analysis (FMEA) and Plackett-Burman design of experiments in the identification of “main factors” in the formulation and process design space for roller-compacted ciprofloxacin hydrochloride immediate**. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2012;13(4):1243–54.
8. Bezerra MP, Rodrigues LNC. **Quality By Design (QbD) Como Ferramenta Para Otimização Dos Processos Farmacêuticos**. *Infarma - Ciências Farm*. 2017;29(1):5.
9. Rito P, Stersi MA. **Gestão de riscos à qualidade: manual prático para uso da ferramenta FMEA em processos farmacêuticos**. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ Inst. Tecnol. em fármacos - FARMANGUINHOS. 2019;39.
10. Saxer P. **Aplicação Da FMEA Para Análise de Riscos na Qualidade do Processo de Embalagens em uma Multinacional de Agroquímicos**. 2015;84.
11. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Produtos Irregulares**. Brasília, DF: ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares/#/>. Acesso em: 22 jun 2020.
12. Juliani CSR. **Medicamentos: noções básicas, tipos e formas farmacêuticas**. 2014;128.

13. Yu LX, Kopcha M. **The future of pharmaceutical quality and the path to get there.** Int J Pharm [Internet]. 2017;528(1–2):354–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.039>
14. GIL ES. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.** 2010;512.
15. Dias C. **O papel do Quality by Design na cadeia de suprimentos desverticalizada e globalizada da indústria farmacêutica.** 2017;336.
16. Douglas de Moraes Andrade Jr. **Estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de comprimidos simples de maleato de enalapril 20 mg.** 2015;120.
17. Chaves JAP. **Aplicação do princípio de Quality by Design no processo de desenvolvimento analítico de métodos indicativos de estabilidade.** 2017;55.
18. ICH. **ICH Harmonized Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8 (R2).** ICH Harmon Guidel. 2009;8:28.
19. ICH. **ICH Harmonized Tripartite Guideline: Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7.** ICH Harmon Guidel. 2000;49.

Artigo de Revisão: Acesso aberto



SCHINUS MOLLE E SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA CLASSIFICAÇÃO, E ASPECTOS QUÍMICOS, FITOQUÍMICOS, BIOLÓGICOS E FARMACOBOTÂNICOS

Autor: Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho^{1,A}

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil.

Palavras-chave:

Schinus, *Schinus molle*, *Schinus terebinthifolius*, Farmacobotânica, Farmacologia, Vegetais fitoterápicos.

Keywords:

Schinus, *Schinus molle*, *Schinus terebinthifolius*, Pharmacobotany, Pharmacology, Herbal medicines.

Resumo

Schinus molle e *Schinus terebinthifolius* são plantas ornamentais, paisagísticas, aromáticas e medicinais amplamente conhecidas no Brasil e no mundo como “aroeira-salsa, aroeira da praia”. Ambas as espécies apresentam considerável número de publicações avaliando os óleos essenciais e extratos vegetais nos mais variados órgãos, tanto terrestre quanto aéreos. Esta revisão sistemática ampla e livre quanto a datas de publicações, trata dos aspectos de classificação, bem como dos aspectos químicos, fitoquímicos, biológicos e farmacológicos acerca dos compostos químicos por sinergismo ou pelas suas frações.

Abstract

Schinus molle and *Schinus terebinthifolius* are ornamental, landscape, aromatic and medicinal plants widely known in Brazil and in the world as “aroeira-salsa, aroeira da praia”. Both species have a considerable number of publications evaluating essential oils and plant extracts in the most varied organs, both terrestrial and aerial. This broad and free systematic review as to publication dates, addresses classification aspects, as well as chemical, phytochemical, biological and pharmacological aspects of chemical compounds by synergism or by their fractions.

^AAutor correspondente:

Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho – E-mail: – astronomoamadorgoias@gmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3443-4205>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.109> - Artigo recebido em: 29 de julho 2020 ; aceito em 21 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Introdução

A Família *Anacardiaceae* possui entorno de 80 gêneros e aproximadamente 873 espécies nas regiões de clima tropical e subtropical no mundo [Dantas *et al.*, 2019; APG IV, 2016]. O gênero *Schinus* apresenta aproximadamente 37 espécies, sendo a grande maioria nativa da América do Sul [Dantas *et al.*, 2019; Tlili *et al.*, 2018], onde 11 espécies são encontradas no Brasil, conhecidas popularmente por “aroeira-salsa, árvore pimenta, pimenta-falsa, pimenta-rosa, aroeira, aroeirinha”.

Em especial, as espécies *S. molle* e *S. terebinthifolius* são utilizadas como plantas ornamentais e no paisagismo de ruas, avenidas, jardins e parques, ocorrendo também em algumas regiões como plantas invasoras como observado no estado da Flórida, Estados Unidos [Ramírez-Albores *et al.*, 2016; Zona, 2015]. Além do uso paisagístico, inúmeras espécies do gênero *Schinus* são conhecidas também por suas ações farmacológicas e na aromaterapia.

No uso fitoterapêutico, *S. molle* é utilizada no controle de processos febris, no tratamento de infecções no trato urinário, contra cistites, uretrite, blenorragia, tosse e bronquite, bem como no tratamento da gripe, diarreia e inflamações em geral, a partir dos extratos, decocto e óleos essenciais das cascas, folhas, flores e frutos [Lorenzi; Matos, 2008], e para *S. terebinthifolius* é amplamente utilizada na cura e/ou tratamento de processos com ação anti-inflamatória, antialérgica, adstringente, antidiarréica, depurativa e diurética [Silva *et al.*, 2017]. Resumidamente, espécies possuem óleo essencial em todos os órgãos vegetativos,

bem como pode ser produzido extratos com excepcional atividades fitoterapêuticas [Chirino *et al.*, 2017; Teixeira *et al.*, 2014].

O estudo teve por objetivo, realizar uma revisão sistemática sobre as espécies *S. molle* e *S. terebinthifolius* sobre a classificação, aspectos químicos, biológicos e farmacobotânicos.

Classificação do gênero *Schinus*

O gênero *Schinus* L. pertence à Família *Anacardiaceae* possuindo distribuição tropical e pantropical a partir da América do Sul como discutido anteriormente, sendo as espécies pertencentes a esta família, facilmente encontradas ao longo da costa brasileira. O gênero apresenta aproximadamente 37 espécies de fácil identificação pelos taxonomistas em grupos vegetais, sendo *S. molle* e *S. terebinthifolius* as espécies de maior frequência no Brasil [Bendaoud *et al.*, 2010]. No entanto, sua distribuição ocorre desde as Américas do Norte e Central, até a América do Sul [Menezes Filho, *et al.*, 2020a]. Características compartilhadas entre as espécies desse gênero são: folhas do tipo imparipinadas, aladas entre 20 a 40 folíolos, com margem inteira ou dentadas com 2 a 5 cm e 4 a 8 mm de compr. [Calzada *et al.*, 2020; Carvalho *et al.*, 2013] em especial para *S. molle*.

Descrição das espécies quanto as suas características fenológicas *S. molle*

S. molle apresenta característica peculiar com porte arbóreo, sendo uma espécie perenifólia e heliófita; com porte entre 4-8 m de altura; o tronco apresenta diâm. entre 25-35 cm; folhas compostas com 4-12 jugos, folíolos subcoriáceos, glabros entre 3-8 cm de compr.; inflorescências do tipo paniculadas terminais e frutos aromáticos de coloração vermelho-róseo [Borella *et al.*, 2011].

Este vegetal é originário das regiões do país vizinho Peru, sendo encontrado como espécie nativa no Brasil, Uruguai, Argentina dentre outros países da região Andina. A espécie é utilizada no paisagismo e arborização de parques, cidades, podendo ser encontradas com grande facilidade nas ruas e avenidas por apresentar porte arbóreo baixo, muitas das vezes formando dossel, e vistosos frutos [Backes; Nardino, 2002].

S. terebinthifolius

S. terebinthifolius apresenta porte arbóreo entre 5 a 10 m de altura, copa larga; tronco com diâm. entre 30 a 60 cm, apresentando casca grossa; as folhas são compostas com 3 a 10 pares de folíolos imparipinados, aromáticos com tamanho médio entre 3 a 5 cm de compr.; apresenta flores pequenas, masculinas e femininas dispostas em panículas piramidais; frutos do tipo drupa, apresentando coloração avermelhado vivo, entre 4 a 5 diâm., aromáticos [Gilbert; Favoreto, 2011; Lorenzi; Matos, 2008]. [Sinonímia]: *Schinus terebinthifolia* var. *raddiana* Engl., *Schinus terebinthifolia* var. *damaziana* Beauverd, *Schinus macronulata* Mart., *Schinus mellissi* Engl. [Gilbert; Favoreto, 2011].

Óleos essenciais de *Schinus molle* E *S. terebinthifolius*

Os óleos essenciais ou óleos voláteis, é uma das classes pertencentes aos produtos fisiológicos do metabolismo secundário produzido naturalmente pelas plantas ou por algum tipo de estresse que o vegetal está passando, podendo ser extrínseca como radiação solar, pluviosidade, teores de minerais no solo, tipo de solo, queimadas, por herbivoria ou ataque por insetos, e/ou fitopatógenos. Ou intrínseca em quimiotipos, entre grupos de indivíduos em determinadas regiões que compartilham ou não material genético ou mesmo simplesmente genético. Vários vegetais produtores de óleos essenciais são considerados de uso medicinal há milênios, não sendo diferentes para o gênero *Schinus* [Menezes Filho *et al.*, 2020a].

Na economia, os óleos essenciais apresentam importante grupo econômico, gerando na economia milhares de dólares todos os anos, sendo usados como agentes flavorizantes para alimentos, perfumes, fragrâncias e em produtos farmacêuticos [Menezes Filho *et al.*, 2020b; Bendaoud *et al.*, 2010].

Muitas das vezes os compostos de estruturas variáveis que compõem os óleos essenciais, são constituídos basicamente, entretanto não sendo via de regra, por monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides que podem ser utilizados pelo próprio vegetal auxiliando na reprodução e na proteção da planta. Mesmo em raízes, caules, flores, folhas, talos, sementes, tricomas, células secretoras, em cavidades e vesículas na epiderme foliar ou caulinar, bem como nos frutos os compostos voláteis podem ser encontrados variando nos compostos e em seus teores [Rocha et al., 2012; Lamboro et al., 2020].

Rendimento, compostos majoritários e análises físico-químicas

Estudos são constantemente publicados quanto ao rendimento e constituição química de *S. molle* e *S. terebinthifolius* sendo estes necessários para que seja possível verificar tais variações em diferentes regiões. Estudos recentes como por Menezes Filho et al. [2020a], onde encontraram para os óleos essenciais dos ramos e folhas de *S. molle* rendimento de 0,21% e 0,37% para ramos e folhas, e os compostos majoritários copaeno com 12,9%, cariofileno com 9,99%, δ -cadieno com 21,77%, viridifloral 21,74%, para os ramos, e para as folhas α -pineno com 14,77%, germacreno D 39,0% e germacreno B com 6,25%.

Nos estudos de Lamboro et al. [2020], os pesquisadores avaliaram o óleo essencial de *S. molle* coletado em grupos de indivíduos na Etiópia, onde encontraram um total de 91,78% de sesquiterpenos oxigenados, sendo

os compostos majoritários edicariol 38,62%, β -eudesmol 21,81% e *Ar-turmerona* com 7,85% de oxigenados e para sesquiterpenos hidrocarbonados γ -eudesmol 9,80%, γ -elemeno com 6,12% e α -cubebeno com 2,41% para folha; e para o óleo da casca do caule β -pineno 39,57%, α -felandreno com 14,58%, D-limoneno 10,07% e germacreno A 13,63%, apresentando total de 66,02% de monoterpenos hidrocarbonados, 13,63% de sesquiterpenos hidrocarbonados e com 11,07% para sesquiterpenos oxigenados. Tomazoni et al. [2017], analisaram os óleos essenciais das folhas de *S. molle* e *S. terebinthifolius* onde obtiveram os compostos majoritários α -pineno 25,33 e 27,85% e β -pineno com 24,05 e 8,37%. Nos estudos de Hamdan et al. [2016], com *S. molle* no Egito revelaram rendimento de 0,7%; 1,0%; 0,7% e 0,8% para os frutos frescos, folhas, cascas e flores. Como compostos majoritários foram descritos mirceno com 16,9%; 4,48%; 15,28% e 6,13%; α -felandreno com 25,6% apenas para o fruto, limoneno com 20,9% para o fruto, elemol com 10,27%; 9,79% e 9,59% para folha, casca e flor, β -eudesmol 10,34%; 11,79% e 10,07% para folha, casca e flor, elemol 10,27%, β -bisaboleno 5,06% para folha, apresentando também alta taxa de sesquiterpenos oxigenados e *p*-cimeno com 6,37%; 9,42%; 5,91% e 25,55% para o fruto, folha, casca e flor como hidrocarboneto monoterpênico mais abundante com 19,4% no óleo essencial das folhas coletadas em indivíduos localizados na cidade de Zagazig no estado de Sharkeya.

Em um estudo realizado na Tunísia por Kasmi et al. [2016] para o óleo essencial de *S. molle*, os pesquisadores encontraram os compostos elemol com 20,7%, 6-*Epi*-shibunol com

20,36%, D-limoneno com 16,19% e α -eudesmol com 7,01% para o órgão foliar. Jeribi et al. [2014], estudaram grupos de indivíduos de *S. terebinthifolius* no norte da Tunísia, onde extraíram o óleo essencial dos frutos e folhas, apresentando para ambos os óleos 23 compostos, sendo o biciclogermacreno o mais expressivo dentre os majoritários com 23,56%, os pesquisadores ainda encontraram densidades de 0,84 e 0,89 g mL⁻¹, fenólicos totais de 0,016 mg mL⁻¹ e 0,04 mg mL⁻¹, e conteúdo de flavonoides totais de 0,013 mg mL⁻¹ e 0,028 mg mL⁻¹, respectivamente. Martins et al. [2014], obtiveram rendimento de 1,09% e 0,91% para o óleo essencial das folhas e frutos de *S. molle* coletados no Sudoeste de Évora, Portugal. Os pesquisadores ainda determinaram a densidade de ambos os óleos com resultados de 0,872 g mL⁻¹ e de 0,825 g mL⁻¹, com 22 e 16 compostos respectivamente, sendo os majoritários α -felandreno com 25,9%, limoneno 11,7%, β -mirceno com 11,1%, β -felandreno 10,5% e elemol com 9% para o óleo das folhas, e β -mirceno 51,3%, limoneno 14,1%, α -felandreno 14% e para β -felandreno com 11% para o óleo volátil dos frutos.

Em uma revisão sucinta sobre *S. terebinthifolius*, Gilbert e Favoreto [2011], descreveram para o óleo essencial extraído dos frutos coletados nos estados de Espírito Santo e Rio de Janeiro, os seguintes compostos majoritários α -felandreno com 13%, α -careno entre 20% a 30%, α -pineno com 13% a 25% e limoneno 20%. Na Europa, indivíduos de *S. terebinthifolius* avaliados por Richter et al. [2010], onde encontraram a predominância do composto *Spiro*-ciclopropano no óleo essencial dos frutos. No entanto, Barbosa et

al. [2007], avaliando os compostos voláteis extraídos dos frutos coletados no município de Viçosa, no estado de Minas Gerais, Brasil, não observaram estes compostos apresentados anteriormente, os pesquisadores observaram a presença de α -felandreno com 5% a 20%, α -pineno 10% a 20% e limoneno com 10% a 20% no óleo comercial (Flavex) obtido por extração por fluido supercrítico utilizando CO₂. Ainda, Barbosa e colaboradores, encontraram rendimento de 0,44% para o óleo essencial das folhas (ramos sem flores) e de 0,11% (ramos com flores). Atti Dos Santos et al. [2007] e Moura et al. [2007], estudaram *S. terebinthifolius* na região Sul do Brasil onde foi possível determinar a predominância das classes de compostos do óleo essencial sendo os monoterpenos predominantes α - β -pineno, terpineóis, e os sesquiterpenos germacreno D, biciclogermacreno e *Trans*-cariofileno.

Nos estudos de Bendaoud et al. [2010], os pesquisadores investigaram o óleo essencial dos frutos de *S. molle* e *S. terebinthifolius* coletados no Sudoeste da Tunísia, onde encontraram como compostos majoritários o α -pineno com 4,34% e 6,49%, *p*-cimeno com 7,34% apenas para *S. terebinthifolius*, α -felandreno com 46,525 e de 34,38%, β -felandreno 20,81% e 10,61%, α -terpineol com 8,38% e 5,60%, γ -cadieno com 18,04% apenas para *S. terebinthifolius*, sendo ambos os óleos com predominância de monoterpenos hidrocarbonados 79,69% e de 62,77%, respectivamente.

Ambas as espécies de *Schinus*, apresentam natureza rica em compostos voláteis, com grande variedade de compostos e diferentes porcentagens para as inúmeras substâncias,

isso é facilmente explicável, nos estudos de El-Sayed *et al.* [2017], onde a grande variação química e consecutivamente sobre o percentual de cada composto principalmente os majoritários tem como consequência variações a nível biológico, geográfico e fatores ambientais, e para Barbosa *et al.* [2007], com o princípio de pré-tratamentos.

Extratos vegetais, compostos fitoquímicos e físico-química de *Schinus molle* E *S. terebinthifolius*

Os vegetais possuem várias estratégias no que diz respeito à produção de grupos químicos com inúmeras ações fitoterápicas. Os extratos produzidos a partir da extração utilizando solventes de diferentes polaridades extraem diferentes grupos fitoquímicos. É necessário em que se avaliem qual ou quais os melhores solventes que arrastam um número considerável de compostos durante o processo de maceração, ou em diversos outros tipos com o uso de ultra-som e Soxhlet.

Prospecção fitoquímica

As classes fitoquímicas obtidas a partir de diferentes extratos apresentam uma gama de classes químicas de grande interesse agrícola, biológico, biotecnológico e farmacêutico, visando na produção de novos produtos e medicamentos em substituição as moléculas sintéticas.

Lamboro *et al.* [2020], avaliaram as cascas da raiz, caule e das folhas de *S. molle*, utilizando o éter de petróleo, clorofórmio e etanol como solventes. Os pesquisadores observaram variando a polaridade dos solventes, a obtenção de diferentes grupos fitoquímicos como para as classes dos flavonoides, alcaloides, saponinas, esteroides, terpenoides, quinonas, carboidratos e proteínas. Segundo Borella *et al.* [2011] e Rizvi *et al.* [1992], quanto ao emprego destas classes, existem inúmeros compostos fitoquímicos que apresentam atividade alelopática, como taninos, glicosídeos cianogênicos, alcaloides,

sesquiterpenos, flavonoides, ácidos fenólicos dentre outros.

Johan *et al.* [2010 a,b] e Kaistha e Kier [1962 a,b], descreveram onze cetotriterpenos tetracíclicos, bem como, terebintona e shinol isolados a partir dos frutos de *S. terebinthifolius*. Estudos mais antigos como de El-Massry *et al.* [2009], os pesquisadores encontraram no extrato de folhas secas de *S. terebinthifolius* os compostos 1-octeno, pentanal e propionato de etila em material vegetal coletado no Egito. *S. terebinthifolius* apresenta ser um vegetal rico em compostos fitoquímicos, como observado nos estudos de Jain *et al.* [1995], Puribattesti *et al.* [1981] e Lloyd *et al.* [1977], onde encontraram em estudos de caracterização química, os ácidos triterpênicos tetracíclicos, masticadienóico e masticadienólico e vários compostos pentacíclicos como ácido ursólico a partir do extrato a base dos frutos de *S. terebinthifolius*. O órgão foliar apresenta

também uma espetacular variedade de compostos fitoquímicos, onde muitos deles são utilizados na farmacobotânica. Bachi [1986] e Campello e Marsaioli [1974], encontraram a partir dos extratos foliar e da casca do tronco seco, triterpenos como simiarenol, E:B-friedhop-5-eno e ácido 3-hidroximasticadienóico nas folhas, e bauerenona e ácido terebintifólico, e alguns triterpenóides pentacíclicos do grupo -amirina nas cascas.

Compostos como galeato de etila, miricetrina, quercetrina, galeato de metila e miricetina foram descritas por Ceruks *et al.* [2007], a partir da fração aceto etílica do extrato etanólico das folhas de *S. terebinthifolius*. Nos estudos de Lima *et al.* [2006], avaliando o extrato etanólico das cascas de *S. terebinthifolius*, os pesquisadores constataram a presença das classes fitoquímicas para fenólicos, triterpenos, flavonas, xantonas, flavonoides, esteroides livres, antraquinonas, e para o extrato etanólico das folhas antocianidinas.

Alguns fenóis e glicosídeos foram identificados também a partir do extrato dos frutos de *S. terebinthifolius* como (15:1)-cardanol, monoinsaturado *m*-pentadecenilfenol, bilobol ou (15:1)-cardol, 4-pentadecenilresorcinol, sendo estas substâncias responsáveis por processos de irritação na pimenta-rosa [Stahl *et al.*, 1983; Morton, 1978]. As classes dos flavonoides também são descritos com inúmeras estruturas químicas para *S. terebinthifolius*, como miricetina, miricetrina e quercitina, e polifenóis isoquercetina para o extrato foliar; para o extrato da casca amentoflavona, diidroamentoflavona e tetraidroamentoflavona, e para o extrato do fruto biflavonas, agastisfavona (6,8'-bisapigenina) e robustaflavona (3',6''-bisapigenina) e seu derivado tetrahidrorobustaflavona (3',6''-bisnaringenina) [Varela-Barca *et al.*, 2007; Queires *et al.*, 2006; Kassem *et al.*, 2004; Skoop; Schewnker, 1986].

Análises físico-químicas

O conteúdo de taninos e compostos fenólicos totais para os extratos e suas frações de *S. molle* foram avaliados por Lamboro *et al.* [2020], onde apresentaram os seguintes teores 13,48 mg 100 g⁻¹ e 177,27 mg 100 g⁻¹ para o extrato da casca do caule; de 13,71 mg 100 g⁻¹ e 167,27 mg 100 g⁻¹ para o extrato da casca da raiz, e de 5,92 mg 100 g⁻¹ e 58,86 mg 100 g⁻¹ para o extrato foliar, respectivamente. Calzada *et al.* [2020], encontraram os seguintes flavonoides rutina 72,44% (mg mL⁻¹); quercetrina 1,16% (mg mL⁻¹); isoquercetina 7,86% (mg mL⁻¹), quercetina com 8,13% (mg mL⁻¹), e cinco compostos não identificados com 10,41% (mg mL⁻¹) a partir do extrato etanólico foliar de *S. molle*.

Salem *et al.* [2018], encontraram para o perfil químico do óleo obtido a partir dos frutos de *S. terebinthifolius* ácido *n*-capróico 5,44%, ácido caprílico 0,20%, ácido láurico 1,76%, ácido tridecanóico 5,59%, ácido tetradecanóico 0,86%, ácido nítrico 8,31%, ácido 14-pentadecenóico 2,87%, ácido pentadecanóico 3,36%, ácido hexadecenóico 1,14, ácido palmítico 10,91%, ácido oléico 12,85, ácido linolênico 6,69%, ácido esteárico 2,76% e ácido eurício com 8,81%. Tlili *et*

al. [2018], avaliaram os frutos de *S. molle* e *S. terebinthifolius* coletados em duas regiões da Tunísia, e encontraram teores de proteínas de 8,75% e 8,75% (Tunis e Gafsa) e de 17,5% e 26,25% (Tunis e Gafsa). Ainda neste estudo, os pesquisadores encontraram teores de compostos fenólicos totais de 35,23 mg EAG 100 g⁻¹ e 32,39 mg EAG 100 g⁻¹ (Tunis e Gafsa) e de 29,01 mg EAG 100 g⁻¹ e 20,59 mg EAG 100 g⁻¹ (Tunis e Gafsa), flavonoides de 39,05 mg QE 100 g⁻¹ e 337,21 mg QE 100 g⁻¹ (Tunis e Gafsa) e de 20,10 mg QE 100 g⁻¹ e 19,8 mg QE 100 g⁻¹ para *S. terebinthifolius* e *Schinus molle*, respectivamente.

Nos estudos de Fonseca et al. [2016], os pesquisadores avaliaram os parâmetros físico-químicos de extratos aquosos a partir das folhas e flores de *S. terebinthifolius*, em diferentes doses 100%; 50%; 25%; 12,5% com pHs de 4,48; 4,51; 4,57 e 4,64, e de 4,70; 4,75; 4,81 e 4,84, respectivamente. A condutividade apresentou resultados de 3140; 1718; 741 e 485, e de 1595; 826; 425 e 294 $\mu\text{S } 21^\circ\text{C}$, e para osmolaridade de 74,67; 39,33; 18,0 e 13,67, e de 69,33; 35,67; 19,67 e 12,0 mmol kg⁻¹, respectivamente para os extratos das folhas e flores. Borella et al. [2011], em estudos de alelopatia, verificaram para as concentrações 2%, 4% e 8% do extrato aquoso das folhas de *S. molle* apresentaram pHs de 6,33; 6,39 e 6,49, e potencial osmótico de -0,0219; -0,0439 e -0,0756 MPa, respectivamente.

Os extratos etanólico e metanólico a partir dos órgãos aéreos de *S. molle*, foram reportados em vários estudos apresentando importantes grupos químicos formados por flavonoides como:

2"-O- α -L-rhamnopiranosil-hiperina 6"-O-galato, 2"-

O- α -L-rhamnopiranosil-hiperina, quercetina-3-O- β -D-neneoesperidosídeo, quercetina 3-O- β -D-galacturonopiranosídeo, isoquercetrina, hiperina, isoquercetrina 6"-galato, hiperina 6"-O-galato, (+)-catequina e rutina [Marzouk et al., 2006; Machado et al., 2008].

Ações biológicas

Inúmeros estudos apontam que, o tratamento e cura das patologias (humana e animal) e as fitopatologias estão nas plantas. Basta aprofundar nos estudos aproveitando a fonte natural vegetal nos mais variados biomas e domínio em especial no Brasil quanto no mundo, podendo ser constatados nas várias atividades biológicas.

Atividade antifúngica e antibacteriana

Lamboro et al. [2020], observaram boa eficiência de inibição para os grupos de bactérias *Xanthomonas campestris* var. *campestris* e *Ranstonia solanacearum* e para os grupos fúngicos *Aspergillus niger* e *Fusarium verticillioides* empregando os extratos n-hexânicos, clorofórmicos e etanólicos das folhas, cascas do caule e das raízes de *S. molle*. Menezes Filho et al. [2020a], avaliação a ação antifúngica sobre o fungo *Sclerotinia sclerotiorum* em diferentes concentrações de óleo essencial dos ramos e folhas de *S. molle* onde encontraram alta taxa de inibição de crescimento fúngico entre 1,73% a 86,41% e de 5,82% a 81,34%, respectivamente.

Martins et al. [2014], avaliaram o óleo essencial

das folhas e frutos de *S. molle* sobre ação antimicrobiana para *Enterococcus faecalis* (LFG01), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Pseudomonas aeruginosa* (LFG02), *Escherichia coli* (LFG03), *Proteus mirabilis* (LFG04), *Salmonella enteritidis* (LFG05) e *Salmonella enteritidis* sorovar *Typhimurium* (LFG06), onde obtiveram alta atividade antibacteriana na concentração de 5 $\mu\text{L mL}^{-1}$ em ambos os óleos voláteis, e como antifúngico para *Aspergillus japonicus*, *A. niger*, *Aspergillus oryzae*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus oryzae* e *Rhizopus stolonifer*.

Nos estudos de Mehani e Segni [2013], o extrato de *S. molle* apresentou efetiva atividade microbiana para *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* e *Klebsiella pneumonia* com zonas de inibição de 13,0; 12,33; 11,67 e 10,5 mm, respectivamente. Rocha *et al.* [2012], verificaram que somente o extrato bruto e apenas uma fração apresentaram inibição pelo ensaio de vapor para as folhas de *S. molle* sobre *S. aureus* (ATCC 25923) com 32,7 e 14,6 mm, respectivamente. Ainda neste estudo, não foram observadas zonas de inibição para *E. coli* (ATCC 25922) e *P. aeruginosa* (ATCC 27853). Já para o óleo essencial das folhas, em diferentes concentrações foram observadas zonas de inibições com satisfatórios resultados para *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa* utilizando o ensaio em difusão em ágar com cavidades cilíndricas.

O extrato aquoso de aroeirinha (*S. molle*), demonstrou em um estudo desenvolvido por Garcia *et al.* [2012], baixa atividade fungistática sobre a cepa de *S. sclerotiorum* com resultado de inibição igual a 2,38%. Já Rhouma *et al.*

[2009], os pesquisadores reportaram boa atividade de inibição utilizando o extrato foliar de *S. molle* sobre *Pseudomonas savastanoi* var. *savastanoi* com zona de inibição entre 9 a 12 mm.

Estudo realizado em Cuba com várias plantas medicinais, sobre ação antimicrobiana, proposto por Martinez *et al.* [1996 a,b], observaram maior atividade para *S. terebinthifolius*, o extrato etanólico foliar apresentou halos de antibiose entre 11 a 16 mm sobre culturas de *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *P. aeruginosa* e *E. coli*. Gerra *et al.* [2000], também observaram boa eficiência de inibição para *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Candida albicans* com o extrato etanólico foliar. O óleo essencial e o extrato vegetal em diferentes frações como diclorometânico e etanólico a partir das folhas *in natura* de *S. terebinthifolius*, apresentou especial atividade antifúngica e antibacteriana nos estudos de El-Massry *et al.* [2009]. Os pesquisadores avaliaram diferentes cepas como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. niger*, *Aspergillus parasiticus* e *C. albicans* com alto potencial de atividade de inibição de crescimento, já o óleo essencial, apresentou percentual de inibição de crescimento moderado.

O extrato da casca do caule de *S. terebinthifolius*, também apresentou notável ação antifúngica e antibacteriana descritos nos estudos de Lima *et al.* [2006], os pesquisadores produziram as frações menos polares clorofórmica e aceto etílica, onde observaram considerável ação de inibição sobre *S. aureus*, no entanto, não observaram inibição para *E. coli*. Dikshit *et al.* [1986], encontraram inibição de crescimento fúngico de 100% para cepas de *Microsporium*

gypseum, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*, de 80% para *Alternaria alternata*, 53,5% para *A. flavus* e *Penicillium italicum* avaliando o óleo essencial de *S. molle*.

Efeito alelopático

Fonseca *et al.* [2016], avaliaram o potencial alelopático a partir dos extratos das folhas e flores de *S. terebinthifolius*, onde no ensaio de germinação sobre *Lactuca sativa* onde para o extrato foliar foi entre 97,08 a 0,48% no quarto dia, e entre 97,08% a 0,54% para o sétimo dia avaliando o extrato foliar, e de 98,94% a 0% no quarto dia, e para o sétimo dia de ensaio entre 98,94% a 0% para o extrato floral sobre o ensaio de germinação. Borella *et al.* [2011], avaliaram a ação alelopática sobre a germinação de rabanete a partir do extrato aquoso foliar de *S. molle*. O estudo apresentou significativa ação de inibição na germinação das sementes, bem como no bioensaio de crescimento inicial, onde houve alterações significativas nos comprimentos de plântulas de rabanete. Para o comprimento da radícula o resultado mais substancial foi observado nas concentrações 2%, 4% e 8% de extrato.

Resultados similares foram observados por Comiotto *et al.* [2011], com o extrato aquoso foliar de *S. terebinthifolius*, sobre a germinação de *Lactuca sativa*, nas concentrações 0%, 50% e 100% sobre a taxa de germinação com resultados entre 74,74%; 60,16% e 54,84%, na contagem de germinação entre 64,32%; 17,94% e 17,86% e no índice de velocidade de germinação com resultados entre 10,86%; 8,54% e 5,58%, respectivamente.

Zahed *et al.* [2010], verificaram o efeito alelopático dos óleos essenciais dos frutos e folhas de *S. molle* sobre a germinação em

Triticum aestivum, onde para o óleo dos frutos entre as concentrações 30 a 0,5 $\mu\text{L mL}^{-1}$ foram observadas taxas entre 0,0% a 91,2%, e para o óleo das folhas nas mesmas condições, taxas de germinação entre 0,0% a 87,2%.

De Souza *et al.* [2007], encontraram efeito significativo nas concentrações 0%, 50% e 100% para extrato aquoso foliar fervido e não fervido de *S. terebinthifolius* sobre a germinação de alface. O extrato fervido apresentou entre 87,11% a 46,75% de germinação, e para o extrato não fervido entre 83,0% a 46,13%, respectivamente. Morgan e Overholt [2005], observaram ação alelopática sobre a germinação de espécies nativas *Bidens alba* e *Rivina humilis* no estado da Florida, Estados Unidos, a partir do extrato aquoso foliar de *S. terebinthifolius*.

Atividade antioxidante

Constantemente várias formas reativas de oxigênio (EROs) podem ser formados durante os processos oxidativos biológicos, endógenos ou exógenos gerando diferentes radicais livres. Os EROs podem ser radicais ou não radicais de O_2 sendo os mais conhecidos o radical hidroxila (OH^\cdot), superóxido (O_2^\cdot), peroxila (ROO^\cdot); e o oxigênio (O_2), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso ($HOCl$), bem como o organismo pode combinar estas, com outras formas reativas de nitrogênio (ERNs), óxido nítrico (NO^\cdot), óxido nitroso ($N_2O_3^\cdot$), ácido nitroso (HNO_2), nitritos (NO_2^\cdot), nitratos (NO_3^\cdot) e peroxinitritos ($ONOO^\cdot$) [Barbosa *et al.*, 2014; Teston *et al.*, 2010; Ribeiro *et al.*, 2005].

Tlili *et al.* [2018], encontraram boa atividade antioxidante a partir do modelo de DPPH avaliando os extratos metanólicos dos frutos de *S. terebinthifolius* e *S. molle* coletados na Tunísia em duas regiões Tunis e Gafsa, com resultados de CI_{50} de $182,48 \mu g mL^{-1}$ e $202,74 \mu g mL^{-1}$, e de $125,94 \mu g mL^{-1}$ e $131,5 \mu g mL^{-1}$, respectivamente. Martins *et al.* [2014], observaram importante atividade antioxidante utilizando o modelo DPPH sobre os óleos essenciais das folhas e frutos de *S. molle*, com resultados de 4,8% e de 5,5% a partir da concentração de $16 mg mL^{-1}$, e para o modelo β -caroteno/ácido oléico de 57% e 19% na concentração de $1 mg mL^{-1}$. Bendaoud *et al.* [2010], verificaram eficiente atividade antioxidante para os modelos de radicais livres (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) DPPH e (2,2'-azinobis-3-etil benzotiazolina-6-sulfonato) ABTS, onde o óleo essencial de *S. terebinthifolius* apresentou para ABTS uma CI_{50}

superior de $24,1 mg L^{-1}$ e de *S. molle* com CI_{50} inferior de $270,5 mg L^{-1}$.

Notável atividade antioxidante também foi observada por El-Massry *et al.* [2009], para o óleo essencial e do extrato etanólico e sua fração diclorometânica das folhas de *S. terebinthifolius*. Os ensaios avaliaram a porcentagem de inibição para os modelos DPPH e TBHQ, onde os melhores resultados foram observados para o extrato, com 86,4% de redução para o modelo TBHQ na concentração usual de $100 \mu g mL^{-1}$. Já Díaz *et al.* [2008], encontraram boa atividade antioxidante no óleo essencial das folhas de *S. molle* coletadas em indivíduos na Costa Rica, com CI_{50} igual a $36,3 \mu g mL^{-1}$ a partir do modelo de radical livre DPPH.

Atividade antialérgica

No extrato metanólico foliar de *S. terebinthifolius* e suas frações, Cavalher-Machado *et al.* [2008], obtiveram importante atividade antialérgica, a partir dos compostos fracionados 1,2,3,4,6-pentagalactoglucose e galeato de metila que inibiu a formação de edema, degranulação de mastócitos e de eosinófilos influxo como resultado da diminuição da produção de mediadores eosinofilotáticos. O óleo volátil de *Schinus molle* apresenta também atividade antialérgica principalmente em processos a nível cutâneo [Gundidza, 1993].

Atividade antiulcerogênica e analgésica

Em estudos avaliando a atividade capaz de inibir processos ulcerogênicos, Carlini *et al.* [2010], verificaram a partir do decocto das cascas de *S. terebinthifolius* efeito antiulcerogênico na concentração de 50 mg kg⁻¹ i.p. em ratos. Carvalho *et al.* [2003], discutem sobre a utilização dos extratos de *S. terebinthifolius* no tratamento de problemas gástricos como úlceras e desordens gastroduodenal.

Já Barrachina *et al.* [1997], avaliando a ação analgésica, encontraram baixa atividade depressora do sistema nervoso central SNC, no entanto, após o fracionamento do extrato de *S. molle*, com partição hexano/diclorometano (75:25) foram observados bons resultados para analgesia, causando inibição total da atividade motora, bem como reduzindo significativamente o limiar da dor ao estímulo químico.

Atividade cicatrizante e tripanossomida

Dose única de 100 mg kg⁻¹ do extrato hidroetanólico da entrecasca seca de *S. terebinthifolius*, demonstrou ser altamente eficaz na ajuda acelerando o processo de cicatrização de anastomoses em ratos, a partir dos estudos de Coutinho *et al.* [2006]. Ainda no mesmo ano, Branco Neto *et al.* [2006], avaliando o mesmo tipo de extrato de *S. terebinthifolius* em administração tópica na dose única de 100 mg mL⁻¹ em feridas na região dorsocostal em ratos, não obtiveram bons resultados de cicatrização.

Quanto a atividade tripanossomida, nos estudos de Morais *et al.* [2014], os pesquisadores avaliaram o extrato etanólico desengordurado das folhas de *S. terebinthifolius*, onde encontraram eficiente atividade leishmanicida sobre *Leishmania infantum* e tripanossomida para *Trypanosoma cruzi*. A forma tripomastigota de *T. cruzi* foram os parasitas mais suscetíveis com CI₅₀ entre 15 a 58 µg mL⁻¹, e CI₅₀ entre 28 a 97 µg mL⁻¹

para as formas amastigotas intracelulares de *Leishmania*. Garza *et al.* [2014], encontraram atividade tripanossomida de 100% e CI₅₀ de 16,31 µg mL⁻¹ para o extrato das partes aéreas de *S. molle* coletadas no México. Sartorelli *et al.* [2012], avaliaram o composto (-)-α-pineno derivado do óleo essencial de frutos maduros de *S. terebinthifolius* coletados em Ouro Fino, estado de Minas Gerais, Brasil, mostrando moderado potencial contra a forma de *T. cruzi*, com CI₅₀ com 63,56 mg mL⁻¹, já para o óxido de (-)-α-pineno, o mesmo não demonstrou atividade tripanossomida com CI₅₀ de 400 mg mL⁻¹, enquanto o (-)-pinano apresentou uma CI₅₀ igual a 56,50 mg mL⁻¹. Já nos estudos de Ferrero *et al.* [2006], foram obtidos bons resultados de inibição de ninfas e ovos de *Triatoma infestans*, vetor da doença de Chagas utilizando os extratos das folhas e frutos de *S. molle*.

Ação anti-inflamatória e citotóxica

A ação citotóxica detecta substâncias capazes de induzir mutações, devido a alterações na molécula de DNA e RNA. Agentes químicos, físicos e biológicos podem danificar em diferentes vias metabólicas que podem danificar os pares de bases, como pela ação de espécies reativas de O_2 e N_2 [Queiroz, 2017]. Martins *et al.* [2014], encontraram efeito citotóxico bom, para o óleo essencial de *S. molle* sobre *Artemia salina* com concentração letal CL_{50} de 47,4 e 66,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para folhas e frutos. Díaz *et al.* [2008], discutem em seu estudo sobre a ação citotóxica do óleo essencial das folhas de *S. molle* extraído na Costa Rica, onde apresentou excepcional atividade de indução de apoptose em células K562, o DL_{50} foi de 73,9 mg mL^{-1} , e os resultados observados em concentrações superiores como na DL_{50} de 242,2 mg mL^{-1} indicam efeito necrótico com rompimento da membrana. Ferrero *et al.* [2007], estudaram o extrato etanólico dos frutos de *S. molle* quanto a sua atividade citotóxica aguda e subaguda em ratos, onde observaram importante aumento da ingestão alimentar em cada dia de exposição a dosagens do extrato. No entanto, os pesquisadores não verificaram diferença significativa para o parâmetro peso corporal.

Yueqin *et al.* [2003], isolaram os compostos ácido 3-Epi-isomasticadienolálico, ácido isomasticadienonálico e camaejasmim a partir o extrato metanólico dos frutos de *S. molle*. Estes compostos pertencentes às classes dos triterpenos e biflavanonas foram testados em dois modelos de inflamação em patas de ratos, onde os compostos induziram resposta com

redução entre 26% a 48%. Já Barrachina *et al.* [1997], observaram baixa toxicidade aguda no extrato diclorometânico de folhas frescas de *Schinus molle* sobre modelo *in vitro*.

Atividade biológica de uso agrícola e veterinário

Os óleos essenciais e extratos vegetais de inúmeras espécies vêm sendo estudadas como aliadas no combate a inúmeros tipos de insetos, ácaros e como carrapaticida tanto de uso humano quanto animal.

Simioni *et al.* [2017], avaliaram o extrato de *S. molle* na concentração de 30% (m/v) como alternativa no controle larval de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, onde observaram índices de mortalidade entre 42% a 76%. Em estudos avaliando *Ctenocephalides felis var. felis* (pulga), sendo um ectoparasita encontrado em cães e gatos, apresentando também um grave problema no mundo todo, Batista *et al.* [2016], usaram o óleo essencial e extrato vegetal das folhas de *S. molle* no controle desta zoonose, a partir do ensaio *in vitro*, o extrato *n*-hexânico apresentou alta eficácia de inibição de 100% na concentração de 800 $\mu\text{g cm}^{-1}$, DL_{50} de 524,80 $\mu\text{g cm}^{-1}$ entre 24 a 48 h, e para o óleo essencial na concentração de 50 $\mu\text{g cm}^{-1}$ com DL_{50} igual a 12,02 $\mu\text{g cm}^{-1}$.

Nos estudos avaliando a capacidade larvicida, Zahran *et al.* [2017], encontraram atividade larvicida considerável sobre *Culex pipiens*, para o óleo essencial de *S. terebinthifolius* com Cl_{50} de 8,14 mg L^{-1} , após 24 h de ensaio larvicida, e de Cl_{50} de 3,46 mg L^{-1} após 48 h. Entretanto, para o óleo essencial de *S. molle*, no tempo de 24 h, foi relatado Cl_{50} de 141,0 mg

L⁻¹. Nos estudos de Freitas *et al.* [2009], onde avaliaram a ação inseticida contra o caruncho *Callosobruchus maculatus* do feijão, os pesquisadores verificaram durante o ensaio de eclosão e desenvolvimento encontraram ação inseticida utilizando o óleo essencial foliar de *S. terebinthifolius* (macho) na dosagem de 50 µl mL⁻¹.

Ferrero *et al.* [2007], obtiveram bons resultados como repelente natural a partir do extrato das frações (éter de petróleo e etanólico) das folhas e frutos de *S. molle* sobre *Blatella germânica*. Silvestre *et al.* [2007], testaram o óleo essencial das folhas de *S. terebinthifolius* onde demonstraram potencial ação acaricida para *Tetranychus urticae* com CL₅₀ de 6,48 µL L⁻¹ por ensaio a vapor. Como inseticida para produtos armazenados, Santos *et al.* [2007], expôs indivíduos de *Acanthoscelides obtectus* e de *Zabrotes subfasciatus* aos vapores do óleo essencial das folhas de *S. terebinthifolius* onde observaram a morte de ambas as espécies.

Atividade anticancerígena

Quanto a atividade biológica anticâncer, Ovidi *et al.* [2019], avaliaram a atividade antiproliferativa em neuroblastoma (SH-SY5Y) e em células linha na leucemia humana (HL60), utilizando o extrato floral de *S. molle* em diferentes frações, onde obtiveram alta capacidade antiproliferativa. O extrato floral da fração éter dietílico apresentou CI₅₀ de 11,5 µg mL⁻¹ em células HL60 para as flores do sexo masculino, e de 11,4 µg mL⁻¹ para flores do sexo feminino. Para as células SH-SY5Y o IC₅₀ foi de 19,3 µg mL⁻¹ e de 42,7 µg mL⁻¹ para flores masculina e feminina. Calzada *et al.* [2020], encontraram

importante atividade anticancerígena sobre linhagens de células de linfoma monocítico U-937 (ATCC: CRL 1593) com CI₅₀ 172,0 µg mL⁻¹ em ensaio *in vitro* antitumoral.

Nos estudos de Matsuo *et al.* [2011], os pesquisadores observaram que o composto α-pineno obtido a partir do óleo essencial dos frutos maduros de *S. terebinthifolius* apresentaram atividade de apoptose em células de câncer de mama B16F10 e em metástase B16F10-Nex2 com tratamento intraperitoneal i.p. com doses entre 100 µL mL⁻¹ de α-pineno a 10 mg mL⁻¹ em dias alternados. Os pesquisadores ainda observaram a produção de um ânion superóxido que auxiliava na eliminação das células cancerígenas. Bendaoud *et al.* [2010], avaliaram em células de câncer de mama humano (MCF-7), o óleo essencial de *S. terebinthifolius* onde apresentou ser mais eficaz, com resultado de CI₅₀ igual a 47 mg L⁻¹ e em menor atividade para o óleo essencial de *S. molle* CI₅₀ de 54 mg L⁻¹. Machado *et al.* [2008], atribui aos extratos foliares de *S. molle*, importante atividade anticancerígena.

São inúmeros trabalhos avaliando a atividade antitumoral, seguindo o processo, Díaz *et al.* [2008], avaliaram três linhas celulares derivadas de tumores da bexiga e fígado, onde o óleo essencial foliar de *S. molle* não apresentou resultados satisfatórios na DL₅₀ 211,2 mg mL⁻¹ (Hep3B), de 118,8 mg mL⁻¹ para (ECV-304) e de 108,9 mg mL⁻¹ (HepG2), as células do carcinoma hepatocelular Hep3B apresentou ser mais resistente ao efeito de inibição, já a linha celular para o carcinoma de mama, apresentou ser mais susceptível ao óleo com DL₅₀ com 75,7 mg mL⁻¹.

Li *et al.* [2005], verificaram que o composto

β -elemeno extraído do óleo essencial de *Schinus*, apresenta naturalmente atividade antitumoral capaz de auxiliar no aumento a supressão do crescimento induzida pela cisplatina em células de carcinoma ovariano quimiorresistentes, bloqueando assim, o ciclo celular no ponto de verificação G2. Já Ibrahim *et al.* [2004], investigaram a ação do

óleo essencial dos frutos de *S. terebinthifolius* coletados no Egito, onde constataram especial atividade antitumoral para células de carcinoma Ehrlich ascítica. O mesmo foi observado no óleo das folhas também neste estudo, para linhagens de células humanas de câncer de cérebro –U251 e de mama MCF-7.

Genotoxicidade

A genotoxicidade inclui principalmente danos a molécula de DNA, RNA, mutações e aberrações cromossômicas [Pérez-Iglesias *et al.*, 2017]. São poucos os estudos avaliando a genotoxicidade dos extratos e suas frações, bem como dos óleos essenciais extraídos de *Schinus*.

Os escassos estudos como para De Carvalho *et al.* [2003], onde através de ensaios 'SOS-Chromotest' utilizando cepas de *E. coli* e *Salmonella* sp. estirpes TA97, TA98, TA100 e TA102, os pesquisadores observaram que o extrato da casca de *S. terebinthifolius* influenciava positivamente produzindo um desarranjo no DNA destas cepas. Em outra técnica, usando modelo baseado em cepa diplóide de *Aspergillus nidulans*, Ruiz *et al.* [1996], não verificaram esta ação usando extrato fluído de *S. terebinthifolius* sobre o crescimento de colônias na concentração de 2,53 mg mL⁻¹.

Efeito dos compostos químicos

Vários estudos avaliam compostos químicos voláteis quanto às ações de inibição sobre microorganismos, formas reativas, células, insetos, larvas, peixes, dentre outros. Os compostos sabineno, terpinen-4-ol e (+)-espatulenol apresentam atividade de inibição sobre cepas de *S. aureus*, principalmente em ATCC 25923. No entanto, podem ocorrer antagonismos entre dois ou vários compostos inibindo a ação sobre algumas cepas bacterianas, fúngicas e virais. O composto terpien4-ol apresenta alta efetividade no controle de *E. coli* como observado nos estudos de Rocha *et al.* [2012], onde avaliaram o óleo essencial foliar de *S.*

molle.

Compostos como *Cis*- e -ocimeno apresentam atividade inseticida como avaliado por Freitas *et al.* [2009], a partir do óleo essencial foliar de *S. terebinthifolius*. Cavalher-Machado *et al.* [2008], discutem sobre os compostos aromáticos 1,2,3,4,6-pentagalolilglucose e galeato de metila particionados a partir da fração do extrato de *S. terebinthifolius*, apresentando atividade antialérgica. Ibrahim *et al.* [2004], discutem sobre os compostos majoritários elixeno 15,18%, -pineno 15,01% e germacreno D com 14,31% do óleo essencial do órgão foliar de *S. terebinthifolius* como as possíveis substâncias responsáveis pelas atividades

anticancerígenas para o carcinoma de Ehrlich ascítica, câncer de cérebro – U251 e de mama MCF-7. Li *et al.* [2005], discutem em seu estudo sobre a ação antitumoral exercida pelo composto isolado β -elemeno extraído do óleo essencial de *Schinus*.

Os compostos capileno, pulegona e sabineno encontrados em óleos essenciais, apresentam importante atividade larvicida principalmente sobre *Culex pipiens* [Pavela *et al.*, 2014; El-Akhal *et al.*, 2014]. De Carvalho *et al.* [2003], relaciona a amentoflavona e flavonoides congêneres extraídos do extrato das cascas do caule de *S. terebinthifolius*, como possíveis promotoras de genotoxicidade a nível bacteriano.

Os taninos estão entre as diversas classes fitoterapêuticas encontradas no extrato da casca de *S. terebinthifolius*, onde é reportada ação anti-inflamatória, antitumoral, bactericida e fungicida [Matos, 1994], saponinas como agente anti-inflamatória, a partir dos extratos das cascas folhas.

De acordo com os pesquisadores Vaughn e Spencer [1993], Abrahim *et al.* [2000], Romagni *et al.* [2000], De Feo *et al.* [2002], Scrivanti *et al.* [2003], Batish *et al.* [2004], Bulut *et al.* [2006], Singh *et al.* [2006], Kordali *et al.* [2009] e Yong e Bush [2009], os compostos individuais da classe dos monoterpenos limoneno, α -pineno, terpinen-4-ol, acetato de bornila, citronellal, cânfora, 1,8-cineole, timol, geraniol, mentol, borneol e α -terpineol apresentam alta taxa de inibição na germinação de sementes. Compostos como α -pineno, β -pineno, limoneno, β -mirceno, sabineno e terpinoleno apresentam espetacular atividade antioxidante dependendo do tipo de mecanismo envolvido na reação de oxidação [Ruberto; Baratta, 2000].

Estudos prévios avaliando o óleo essencial das folhas e frutos de *S. molle* reportam ações antioxidante, antimicrobiana, tranquilizante, inseticida e anticancerígena para os compostos preisolamendiol, shiobunol, lupenona, β -mirceno, limoneno, α -pineno, β -felandreno e α -felandreno [Batista *et al.*, 2016; Lin *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2014].

Conclusão

Ambas as espécies *Schinus molle* e *Schinus terebinthifolius* apresentam inúmeros estudos, podendo dizer que, estes vegetais apresentam importante papel nos estudos químicos, fitoquímicos, farmacológicos e de uso biológico. No entanto, ainda são poucos os estudos que avaliam as ações de genotoxicidade, uso diversificado em produtos naturais de uso veterinário, antiulcerogênico e como analgésico e antialérgico, carecendo de novos estudos em que se possam ser avaliados abrangendo a pesquisa sobre o gênero *Schinus*. Observa-se que, o gênero apresenta inúmeras espécies, entretanto, *S. molle* e *S. terebinthifolius* concentra o maior número de estudos e ensaios clínicos.

Referências

- ABRAHIM D, BRAGUINI WL, KELMER-BRACHT AM, ISHII-IWAMOTO EL. Effects of four monoterpenes on germination, primary root growth, and mitochondrial respiration of maize. **Journal of Chemical Ecology**, v. 26, p. 611-624, 2000.
- ATTI DOS SANTOS AC, ROSSATO M, AGOSTINI F, DOS SANTOS PL, ATTI-SERAFINI L, MOYNA P, DELLACASSA E. Avaliação química mensal de três exemplares de *Schinus terebinthifolius Raddi*. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, supl. 2, p. 1011-1013, 2007.
- APG IV. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, p. 1-20, 2016.
- BACCHI EM. Ação antiúlcera e cicatrizante de algumas plantas brasileiras. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 1, n. 1, p. 93-100, 1986.
- BACKES A, NARDINO M. Árvores, arbustos e algumas lianas nativas no Rio Grande do Sul. 2ª. Ed., São Leopoldo. 2002.
- BATISH DR, SETIA N, SINGH HP, KOHLI RK. Phytotoxicity of lemon-scented eucalypt oil and its potential use as a bioherbicide. **Crop Protection**, v. 23, n. 12, p. 1209-1214, 2004.
- BARBOSA LCA, DEMUNER AJ, CLEMENTE AD, PAULA VF, ISMAIL FMD. Seasonal variation in the composition of volatile oils from *Schinus terebinthifolius Raddi*. **Química Nova**, v. 30, p. 1959-1965, 2007.
- BARBOSA MR, DE ARAÚJO SILVA MM, WILLADINO L, ULISSES C, CAMARA TR. Geração e desintoxicação enzimática de espécies reativas de oxigênio em plantas. **Ciência Rural**, v. 44, n. 3, p. 453-460, 2014.
- BARRACHINA MD, BELLO R, MARTÍNEZ-CUESTA MA, PRIMO-YÚFERA E, ESPLUGES J. Analgesic and central depressor effects of the dichloromethanol extract from *Schinus molle L*. **Phytotherapy Research**, v. 11, n. 4, p. 317-319, 1997.
- BATISTA LC, CID YP, DE ALMEIDA AP, PRUDÊNCIO ER, RIGER CJ, DE SOUZA MA. *In vitro* efficacy of essential oils and extracts of *Schinus molle L*. against *Ctenocephalides felis felis*. **Parasitology**, v. 143, n. 5, p. 627-638, 2016.
- BENDAOU H, ROMDHANE M, SOUCHARD JP, CAZAUX S, BOUJILA J. Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of *Schinus molle L*. and *Schinus terebinthifolius Raddi* berries essential oils. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 6, p. 466-472, 2010.
- BORELLA J, MARTINAZZO EG, AUMONDE TZ. Atividade alelopática de extratos de folhas de *Schinus molle L*. sobre a germinação e o crescimento inicial do rabanete. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 9, n. 3, p. 398-404, 2011.
- BULUT Y, KORDALI S, ATABEYOGLU Ö. The allelopathic effect of *Pistacia* leaf extracts and pure essential oil components on *Pelargonium Ringo* deep scarlet F1 hybrid seed germination. **Journal of Applied Sciences**, v. 6, n. 9, p. 2040-2042, 2006.
- BRANCO NETO MLC, RIBAS FILHO JM, MALAFAIA O, OLIVEIRA FILHO MA, CZECZKO NG, AOKI S, CUNHA R, FONSECA VR, TEIXEIRA HM, AGUIAR LRF. Avaliação do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 15-20, 2006.

- CARLINI EA, DUARTE-ALMEIDA JM, RODRIGUES E, TABACH R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, *Anacardiaceae* (aroeira-do-sertão). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, p. 140-146, 2010.
- CARVALHO MCRD, BARCA FNTV, AGNEZ-LIMA LF, MEDEIROS SRB. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 42, n. 3, p. 185-191, 2003.
- CARVALHO MG, MELO AGN, ARAGÃO CFS, RAFFIN FN, MURA TFAL. *Schinus terebinthifolius* Raddi: chemical composition, biological properties, and toxicity. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 1, p. 158-169, 2013.
- CALZADA F, SOLARES-PASCASIO JI, VALDES M, GARCIA-HERNANDEZ N, VELÁSQUEZ C, ORDOÑEZ-RAZO RM, BARBOSA E. Antilymphoma potential of the ethanol extract and rutin obtained of the leaves from *Schinus molle* Linn. **Pharmacognosy Research**, v. 10, n. 2, p. 119-123, 2018.
- CAMPELLO JP, MARSAIOLI AJ. Triterpenes of *Schinus terebinthifolius*. **Phytochemistry**, v. 13, p. 659-660, 1974.
- CAVALHER-MACHADO SC, ROSAS EC, BRITO FA, HERINGE AP, DE OLIVEIRA RR, KAPLAN MAC, FIGUEIREDO MR, DE OLIVEIRA HENRIQUES MGM, the anti-allergic activity of the acetate fraction of *Schinus terebinthifolius* leaves in IgE induced mice paw edema and pleurisy. **International Immunopharmacology**, v. 8, p. 1552-1560, 2008.
- CERUKS M, ROMOFF P, FAVERO AO, LAGO JHG. Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (*Anacardiaceae*). **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 597-599, 2007.
- COMIOTTO A, MORAES DM, LOPES NF. Potencial alelopático de extratos aquosos de aroeira sobre germinação e crescimento de plântulas de alface. **Revista Scientia Agraria Paranaensis**, v. 10, n. 3, p. 23-31, 2011.
- COUTINHO IHLS, TORRES OJM, MATIAS JEF, COELHO JCU, STAHLKE JUNIOR HJ, AGULHAM MA, BACHLE E, CAMARGO PAM, PIMENTEL SK, FREITAS ACT. Efeito do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 49-54, 2006.
- CHIRINO E, RUIZ-YANETTI S, VILAGROSA A, MERA X, ESPINOZA M, LOZANO P. Morfofuncional traits and plant response to drought conditions in seedlings of six native species of Ecuadorian Ecosystems. **Flora**, v. 233, p. 58-67, 2017.
- DANTAS LM, SÁ RD, PEREIRA LBS, RANDAU KP, DA SILVA FCL. Caracterização anatômica e histoquímica de *Schinus molle* L. *Biomedicina e Farmácia: Aproximações* 2, Cap. 19. 2019. p. 211-222.
- DE CARVALHO MCRD, BARCA FNTV, AGNEZ-LIMA LF, DE MEDEIROS SRB. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 42, n. 3, p. 185-191, 2003.
- DE FEO V, DE SIMONE F, SENATORE F. Potential allelochemicals from the essential oil of *Ruta graveolens*. **Phytochemistry**, v. 61, n. 5, p. 573-578, 2002.

DE SOUZA CSM, DA SILVA WLP, GUERRA AMNM, CARDOSO MCR, TORRES SB. Alelopatia do extrato aquoso de folhas de aroeira na germinação de sementes de alface. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável Grupo Verde de Agricultura Alternativa**, v. 2, n. 2, p. 96-100, 2007.

DIKSHIT A, NAQVI AA, HUSAIN A. *Schinus molle*: A new source of natural fungitoxicant. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 51, n. 5, p. 1085-1088, 1986.

DÍAZ C, QUESADA S, BRENES O, AGUILAR G, CICCIO JF. Chemical composition of *Schinus molle* essential oil and its cytotoxic activity on tumour cell lines. **Natural Product Research**, v. 22, n. 17, p. 1521-1534, 2008.

EL-MASSRY KF, EL-GHORAB AH, SHAABAN HAE, SHIBAMOTO T. Chemical compositions and antioxidant/antimicrobial activities of various samples prepared from *Schinus terebinthifolius* leaves cultivated in Egypt. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, p. 5265-5270, 2009.

EL-SAYED S, ABDEL-HAMEED, BAZAID SA. Chemical composition of essential oils from leaves of *Schinus molle* L. growing in Taif, KSA. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 20, n. 1, p. 45-58, 2017.

EL-AKHAL F, LALAMI AE, ZOUBI YE, GRECHE H, GUEMMOUH R. Chemical composition and larvicidal activity of essential oil of *Origanum majorana* (Lamiaceae) cultivated in Morocco against *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, n. 9, p. 746-750, 2014.

FERRERO AA, SÁNCHEZ CHOPA C, WERDIN GONZÁLEZ JO, ALZOGARAY RA. Repellence and toxicity of *Schinus molle* extracts on *Blattella germanica*. **Fitoterapia**, v. 78, n. 4, p. 311-314, 2007.

FERRERO AA, WERDIN-GONZÁLEZ JO, SÁNCHEZ-CHOPA C. Biological activity of *Schinus molle* on *Triatoma infestans*. **Fitoterapia**, v. 77, p. 381-383, 2006.

FERRERO A, MINETTI A, BRAS C, ZANETTI N. Acute and subacute toxicity evaluation of ethanolic extract from fruits of *Schinus molle* in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 3, p. 441-447, 2007.

FREITAS HPS, PESSOA ODL, SILVEIRA ER, GRANGEIRO TB, LOBO MDP, MENEZES JESA. Ação inseticida dos óleos essenciais de *Schinus terebinthifolius* sobre *Callosobruchus maculatus*. 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Resumo QB-021, Fortaleza, 2009.

FONSECA VB, TAVARES VRS, GONÇALVES VM, FREITAS RA, BOBROWSKI VL. Allelopathic potential of leaves and flowers extracts of *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Científica**, v. 44, n. 1, p. 35-39, 2016.

GARCIA RÁ, JULIATTI FC, BARBOSA KAG, CASSEMIRO TA. Atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre *Sclerotinia sclerotiorum*. **Bioscience Journal**, v. 28, n. 1, p. 48-57, 2012.

GILBERT B, FAVORETO R. *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Revista Fitos**, v. 6, n. 1, p. 43-56, 2011.

GUNDIDZA M. Antimicrobial activity of essential oil from *Schinus molle* Linn. **Central African Journal of Medicine**, v. 39, n. 11, p. 231-234, 1993.

GUERRA MJM, BARREIRO ML, RODRÍGUEZ ZM, RUBALCABA Y. Actividad Antimicrobiana de um extracto fluido al 80% de *Schinus terebinthifolius* Raddi (COPAL). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 5, p. 23-25, 2000.

HAMDAN DI, AL-GENDY AA, EL-SHAZLY AM. Chemical composition and cytotoxic activity of the essential oils of *Schinus molle* growing in Egypt. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, n. 8, p. 779-793, 2012.

IBRAHIM MT, FOBBE R, NOLTE J. Chemical composition and biological studies of Egyptian *Schinus molle* L and *Schinus terebinthifolius* Raddi oils. **Bulletin of the Faculty of Pharmacy**, v.42, p.289-296, 2004.

JAIN MK, YU B-Z, ROGERS JM, SMITH AE, BOGER ETA, OSTRANDER RLE, RHEINGOLD AL. Specific competitive inhibitor of secreted phospholipase A from berries of *Schinus terebinthifolius*. **Phytochemistry**, v. 39, p. 537-547, 1995.

JERIBI C, KAROU IJ, HASSINE DB, ABDERRABBA M. Comparative study of bioactive compounds and antioxidant activity of *Schinus terebinthifolius* Raddi fruits and leaves essential oils. **International Journal of Science and Research**, v. 3, n. 12, p. 453-458, 2014.

JOHANN S, CISALPINO OS, WATANABE GA, COTA BB, DE SIQUEIRA EP, PIZZOLATTI MG, ZANI CL, DE RESENDE MA. Antifungal activity of extracts of some plants used in Brazilian traditional medicine against the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, p. 388-96, 2010a.

JOHANN S, SA NP, LIMA LARS, CISALPINO OS, COTA BB, ALVEZ TMA, SIQUEIRA EP, ZANI CL. Antifungal activity of schinol and a new biphenyl compound isolated from *Schinus terebinthifolius* against the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 9, p. 30-35, 2010b.

KASMI A, HAMMAMI M, ABDERRABBA M, AYADIS. *Schinus molle*: Chemical analysis, phenolic compounds, and evaluation of its antioxidant activity. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 5, p. 93-10, 2016.

KASSEM MES, EL-DESOKY SK, SHARAF M. Biphenyl esters and biflavonoids from the fruits of *Schinus terebinthifolius*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 40, p. 447-450, 2004.

KAISTHA KK, KIER LB. Structural studies of terebinthone from *Schinus terebinthifolius*. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 51, p. 245-248, 1962a.

KAISTHA KK, KIER LB. Structural studies on the triterpenoids of *Schinus terebinthifolius*. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 51, p. 1136-1139, 1962b.

KORDALI S, CAKIR A, AKCIN TA, METE E, AKCIN A, AYDIN T, KILIC H. Antifungal and herbicidal properties of essential oils and n-hexane extracts of *Achillea gypsicola* Hub-Mor and *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae). **Industrial Crops and Products**, v. 29, n. 2-3, p. 562-570, 2009.

LAMBORO T, MENGISTU M, HORDOFA, TG. Phytochemical screening, characterization of essential oil and antimicrobial activity of *Schinus molle* (Anacardiaceae) collected from Eastern Hararghe, Ethiopia. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 3, n. 2, p. 305-315, 2020.

LIMA MRF, LUNA JS, SANTOS AF, ANDRADE MCC, SANT'ANA AEG, GENET J, MARQUEZ B, NEUVILLE L, MOREAU N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, p. 137-147, 2006.

LI X, WANG G, ZHAO J, DING H, CUNNINGHAM C, CHEN F, FLYNN DC, REED E, LI QQ. Antiproliferative effect of β -elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 62, p. 894-904, 2005.

LIN JJ, YU CC, LU KW, CHANG SJ, YU FS, LIAO CL, LIN J-G, CHUNG J-G. α phellandrene alters expression of genes associated with DNA damage, cell cycle, and apoptosis in Murine leukemia WEHI3 cells. **Anticancer Research**, v. 34, n. 8, p. 416180, 2014.

LORENZI H, MATOS FJA. Plantas Medicinais no Brasil. 2a ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008.

LLOYD HA, JAOUNI TM, EVANS SL, MORTON JF. Terpenes of *Schinus terebinthifolius*. **Phytochemistry**, v. 16, p. 1301-1302, 1977.

MACHADO DG, BETTIO LE, CUNHA MP, SANTOS AR, PIZZOLATTI MG, BRIGHENTE IM, RODRIGUES AL. Antidepressantlike effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. In mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. **European Journal of Pharmacology**, v. 587, n. 1-3, p. 163168, 2008.

MARTINS MR, ARANTES S, CANDEIAS F, TINOCO MT, CRUZ-MORAIS J. Antioxidant, antimicrobial and toxicological properties of *Schinus molle* L. essential oils. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 1, p. 485-492, 2014.

MARTINEZ MJ, BETANCOURT J, ALONSO-GONZALEZ N, JAUREGUI A. Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 52, p. 171-174, 1996a.

MARTÍNEZ MJA, GONZÁLEZ N, BETANCOURT-BADELL J. Actividad antimicrobiana del *Schinus terebinthifolius* Raddi (copal). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 1, p. 37-39, 1996b.

MATOS FJA. Farmácias vivas. Fortaleza: EUFC, 1994. MELO JUNIOR EJM, RAPOSO MJ, SANT'ANA AEG, LISBOA NETO JÁ, DINIZ MFA. Estudo de plantas medicinais com atividade antimicrobiana sobre microrganismos presentes na alveolite. **Revista ABO Nacional**,

v. 8, p. 220-226, 2000.

MATSUO AL, FIGUEIREDO CR, ARRUDA DC, PEREIRA FV, SCUTTI JAB, MASSAOKA MH, TRAVASSOS LR, SARTORELLI P, LAGO JHG. α -pinene isolated from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 411, n. 2, p. 449-454, 2011.

MARZOUK MS, MOHARRAM FA, HAGGAG EG, IBRAHIM MT, BADARY OA. Antioxidant flavonol glycosides from *Schinus molle*. **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 3, p. 200205, 2006.

MEHANI M, SEGNI L. Antimicrobial effect of essential oil of plant *Schinus molle* on some bacteria pathogens. **International Journal of Chemical, Molecular, Nuclear, Materials and Metallurgical Engineering**, v. 7, n. 12, p. 1036-1038, 2013.

MENEZES FILHO ACP, DE SOUSA WC, CASTRO CFS. Composição química dos óleos essenciais de *Schinus molle* e atividade antifúngica em *Sclerotinia sclerotiorum*. **Colloquium Agrariae**, v. 16, n. 3, p. 115-123, 2020a.

MENEZES FILHO, ACP, SANTOS DG, NASCIMENTO RC, OLIVEIRA MS, CASTRO CFS. Physicochemical evaluation and antifungal activity of essential oil from *Bauhinia forficata* flower Link (Fabaceae). **Revista de Agricultura Neotropical**, v. 7, n. 2, p. 57-61, 2020b.

MOLINA-GARZA ZJ, BAZALDÚA-RODRÍGUEZ AF, QUINTANILLA-LICEA R, GALAVIZ-SILVA L. Anti-Trypanosoma cruzi activity of 10 medicinal plants used in northeast Mexico. **Acta Tropica**, v. 136, p. 14-18, 2014.

MORAIS TR, DA COSTA-SILVA TA, TEMPONE AG, BORBOREMA SET, SCOTTI MT, DE SOUSA RMF, ARAUJO ACC, DE OLIVEIRA A, DE MORAIS SAL, SARTORELLI P, LAGO JHG. Antiparasitic activity of natural and semi-synthetic Tirucallane triterpenoids from *Schinus*

terebinthifolius (Anacardiaceae): Structure/activity relationships. **Molecules**, v. 19, n. 5, p. 5761-5776, 2014.

MORTON JF. Brazilian pepper its impact on people, animals and the environment. **Economic Botany**, v. 32, p. 353-359, 1978.

MORGAN EC, OVERHOLT WA. Potential allelopathic effects of Brazilian pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae) aqueous extract on germination and growth of selected Florida native plants. **Journal of the Torrey Botanical Society**, v. 132, n. 1, p. 11-15, 2005.

OVIDI E, GARZOLI S, MASCI VL, TURCHETTI G, TIEZZI A. GC-MS investigation and antiproliferative activities of extracts from male and female flowers of *Schinus molle* L. **Natural Product Research**, 2019.

PAVELA R, KAFFKOVÁ K, KUMŠTA M. Chemical composition and larvicidal activity of essential oils from different *Mentha* L. and *Pulegium* species against *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). **Plant Protection Science**, v. 50, n. 1, p. 36-42, 2014.

PÉREZ-IGLESIAS JM, DE ARACUTE CR, NATALE GS, SOLONESKI S, LARRAMENDY ML. Evaluation of imazethapyr-induced DNA oxidative damage by alkaline Endo III- and Fpg-modified single cell gel electrophoresis assay in *Hypsiboas pulchellus* tadpoles (Anura, Hylidae). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 142, n. 3, p. 503-508, 2017.

PURIBATTESTI JC, CONAN JY, GRONDIN J, VINCENTEJ, GUEREPEM. Contribution à l'étude chimique des laies roses de bourbon. **Annales des Falsifications et de L'expertise Chimique et Toxicologique**, v. 74, n. 793, p. II-6 apud BACCHI EM. Ação anti-úlceras e cicatrizante de algumas plantas brasileiras. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 1, p. 93-100, 1981.

QUEIROZ TB. Estudo do potencial citotóxico e genotóxico do geraniol em células mononucleares do sangue periférico e de hepato carcinoma humano HepG2. Universidade Estadual Paulista, 2017.

RAMÍREZ-ALBORES JE, BUSTAMANTE RO, BADANO EI. Improved predictions of the geographic distribution of invasive plants using climatic niche models. **PLoS ONE**, v. 11, p. e0156029, 2016.

RIBEIRO SMR, DE QUEIROZ JH, PELUZIO MCG, COSTA NMB, DA MATTA SLP, DE QUEIROZ MELR. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. **Bioscience Journal**, v. 21, n. 3, p. 133-149, 2005.

RICHTER R, VON REUSS SH, KÖNIG WA. Spirocyclopropane-type sesquiterpene hydrocarbons from *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Phytochemistry**, v. 71, p. 1371-1374, 2010.

RIZVI SJH, HAQUE H, SINGH VK, RIZVI V. A discipline called allelopathy. In: RIZVI SJH, RIZVI V. (Eds.). Allelopathy: basic and applied aspects. London: Chapman & Hall. 1992. 504 p.

RHOUMA A, BEN DAOUH H, GHANMI S, BEN SALAH H, ROMDHANE M, DEMAK M. Antimicrobial activities of leaf extracts of *Pistacia* and *Schinus* species against some plant pathogenic fungi and bacteria. **Journal of Plant Pathology**, v. 91, p. 339-345, 2009.

ROCHA PMM, RODILLA JM, DÍEZ D, ELDER H, GUALA MS, SILVA LA, POMBO EB. Synergistic antibacterial activity of the essential oil of Aguaribay (*Schinus molle* L.). **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 12023-12036, 2012.

ROMAGNI JG, ALLEN SN, DAYAN FE. Allelopathic effects of volatile cineoles on two weedy plant species. **Journal of Chemical Ecology**, v. 26, p. 303-313, 2000.

- RUBERTO G, BARATTA MT. Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems. **Food Chemistry**, v. 69, n. 2, p. 167-174, 2000.
- RUIZ AR, DE LA TORRE RA, ALONSO N, VILLAESCUSA A, BETANCOURT J, VIZOSO A. Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 52, p. 123-127, 1996.
- SALEM MZM, EL-HEFNY M, ALI HM, ELANSARY HO, NASSER RA, EL-SETTAWY AAA, EL-SHANHORY N, ASHMAWY NA, SALEM AZM. Antibacterial activity of extracted bioactive molecules of *Schinus terebinthifolius* ripened fruits against some pathogenic bacteria. **Microbial Pathogenesis**, v. 120, p. 119-127, 2018.
- SANTOS MRA, LIMA RA, FERNANDES CF, SILVA AG, LIMA DKS, TEIXEIRA CAD, FACUNDO VA. Atividade inseticida do óleo essencial de *Schinus terebinthifolius* Raddi sobre *Acanthoscelides obtectus* Say e *Zabrotes subfasciatus* Boheman. **Revista Fitos**, v. 13, p. 77-84, 2007.
- SARTORELLI P, SANTANA JS, GUADAGNIN RC, LAGO JHG, PINTO ÉG, TEMPONE AG, STEFANI HA, SOARES MG, DA SILVA AM. *In vitro* trypanocidal evaluation of pinane derivatives from essential oils of ripe fruits from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Química Nova**, v. 35, n. 4, p. 743-747, 2012.
- SILVA MM, IRIGUCHI EKK, KASSUYA CAL, VIEIRA MC, FOGLIO MA, DE CARVALHO JE, RUIZ ALTG, SOUZA KP, FORMAGIO ASN. *Schinus terebinthifolius*: phenolic constituents and *in vitro* antioxidant, antiproliferative and *in vivo* anti-inflammatory activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 4, p. 445-452, 2017.
- SILVESTRE RG, NEVES IA, CÂMARA CAG. Acaricide activity of leaf essential oil from *Schinus terebinthifolius* Raddi on the two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*). 1st Brazilian Conference on Natural Products, BPS-158, São Pedro, 2007.
- SIMIONI CV, DA COSTA FREITAS FL, SOARES LC. Uso de extrato de *Schinus molle* (Anacardiaceae) como alternativa sustentável para o controle larval de *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* em propriedade de agricultura familiar. **FEPI, Centro Universitário de Itajubá**, v. 4, n. 2, 2017.
- SINGH SP, BATISH DR, KAURS, ARORA K, KOHLI RK. α -Pinene inhibits growth and induces oxidative stress in roots. **Annals of Botany**, v. 98, n. 6, p. 1261-1269, 2006.
- SCRIVANTI LR, ZUNINO MP, ZYGADLO JA. *Tagetes minuta* and *Schinus areira* essential oils as allelopathic agents. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, n. 6, p. 563-572, 2003.
- SKOPP G, SCHWENKER G. Biflavonoids from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 41, p. 1479-82, 1986.
- STAHL E, KELLER K, BLINN C. Cardanol a cutaneous irritant of *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Planta Médica**, v. 48, p. 5-9, 1983.
- TEIXEIRA AH, BEZERRA MM, CHAVES HV, DO VAL DR, FILHO SMP, RODRIGUES E SILVA AA. Conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais no município de Sobral-Ceará, Brasil. **SANARE, Revista de Políticas Públicas**, v. 13, p. 23-28, 2014.
- TESTON AP, NARDINO D, PIVATO L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando à prevenção e o rejuvenescimento. **Revista UNINGÁ**, v. 24, n.1, p. 71-84, 2010.

TOMAZONI EZ, RIBEIRO RTS, SCHWAMBACH J. Potencial fungitóxico dos óleos essenciais de *Schinus molle* L. e *Schinus terebinthifolius* Raddi contra fungos patogênicos do tomateiro. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 12, n. 2, p. 1-7, 2017.

TLILI N, YAHIA Y, FERIANI A, LABIDI A, GHAZOUANI L, NASRI N, SAADAoui E, KHALDI A. *Schinus terebinthifolius* vs *Schinus molle*: A comparative study of the effect of species and location on the phytochemical content of fruits. **Industrial Crops & Products**, v. 122, p. 559-565, 2018.

VAUGHN SF, SPENCER GF. Volatile monoterpenes as potential parent structures for new herbicides. **Weed Science**, v. 41, n. 1, p. 114-119, 1993.

VARELA-BARCA FNT, AGNEZ-LIMA LF, MEDEIROS SRB. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) stem bark. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 48, p. 672-681, 2007.

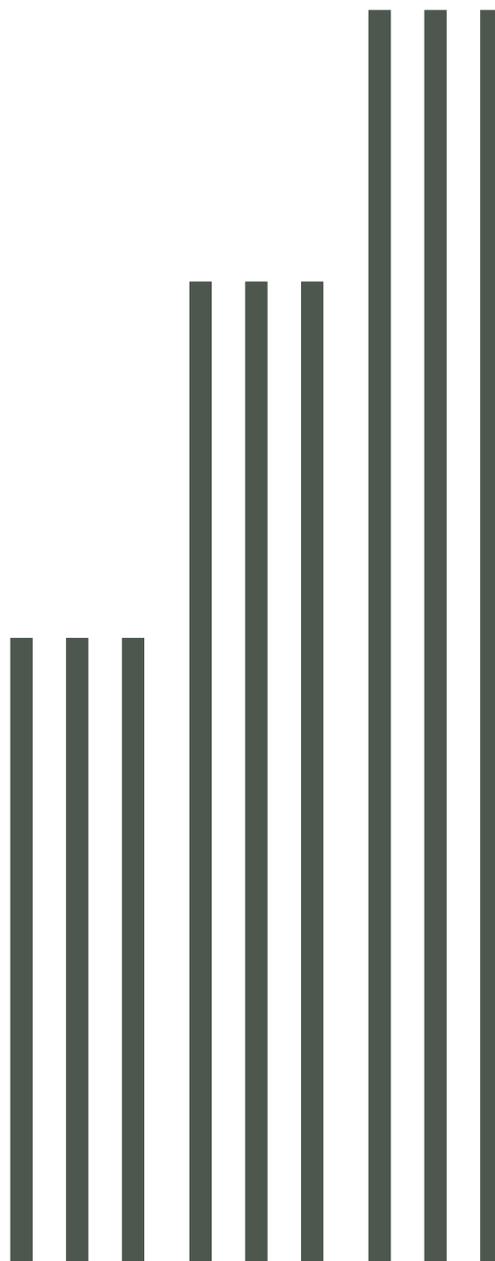
YOUNG GP, BUSH JK. Assessment of the allelopathic potential of *Juniperus ashei* on germination and growth of *Bouteloua curtipendula*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 35, p. 74-80, 2009.

YUEQIN Z, RECIO MC, MÁÑEZ S, GINER RM, CERDÁ-NICOLÁS M, RÍOS J-L. Isolation of two triterpenoids and a biflavanone with anti-inflammatory activity from *Schinus molle* fruits. **Planta Medica**, v. 69, n. 10, p. 893-898, 2003.

ZAHED N, HOSNI K, BRAHIM NB, KALLEL M, SEBEI H. Allelopathic effect of *Schinus molle* essential oils on wheat germination. **Acta Physiologiae Plantarum**, v. 32, n. 6, p. 1221-1227, 2010.

ZAHARAN HE-D, ABOU-TALEB HK, ABDELGALEIL SAM. Adulticidal, larvicidal and biochemical properties of essential oils against *Culex pipiens* L. **Journal of Asia-Pacific Entomology**, v. 20, n. 1, p. 133-139, 2017.

ZONA S. The correct gender of *Schinus* (*Anacardiaceae*). **Phytotaxa**, v. 222, n. 1, p. 75-77, 2015.



Artigo de Revisão: Acesso aberto



USO DO ÓLEO VEGETAL DE PRACAXI COMO SILICONE NATURAL NA HASTE CAPILAR

Autores: Laura Rodrigues Escaramelle¹; Letícia Macedo Amorim¹; Maria Luisa Blanco Martin¹; Albina de F. S. Ramalho Garcia^{2,A}

¹Discente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

²Docente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

Resumo

As indústrias cosméticas preocupam-se cada vez mais com questões do meio ambiente, visto que seus consumidores buscam produtos de origem natural, além de levarem em conta a sustentabilidade que as empresas oferecem ao planeta. Desta forma, observamos a substituição de ativos sintéticos por orgânicos, originados de plantas, ervas ou sementes, como é o caso do uso do óleo vegetal de Pracaxi, empregado em formulações cosméticas para cuidados e tratamentos capilares. Este, por sua vez, apresenta alta concentração de ácidos graxos, pois devido à sua lipofilicidade, liga-se à epicutícula, subcamada da cutícula presente na haste capilar, por interação hidrofóbica, o que o torna um grande provedor de hidratação, auxiliando na retenção hídrica dos fios, além de ser fruto de uma árvore nativa do norte brasileiro, com elevados índices de replantio, e de empregabilidade para a população local. O estudo revisa a estrutura capilar, o óleo de Pracaxi, e sua ação no fio de cabelo. Ao todo, através de uma análise de mercado, encontrou-se 17 marcas disponíveis e um total de 71 produtos contendo o ativo incorporado em diversas bases cosméticas. Após levantamento bibliográfico observou-se que o óleo vegetal de Pracaxi é um excelente fixador de gás nitrogênio que gera a restauração de carbono, nitrogênio e ferro no ambiente, em contraposição aos silicones derivados dos siloxanos que, após biodegradação podem resultar em bioacumulação de gases na camada de ozônio.

^AAutor correspondente

Albina de F. S. Ramalho Garcia – E-mail: albina.garcia@gmail.com - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4026-3441>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.114> - Artigo recebido em: 29 de julho 2020 ; aceito em 21 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Informações do Artigo

Palavras-chave:

Pracaxi,
natural silicone,
environment.

Keyword:

Pracaxi,
silicone natural,
meio ambiente.

Abstract

Cosmetics industries are more concerned with environmental issues, since their consumers look for products of natural origin, besides taking into account the sustainability that companies offer to the planet. This way, we observe the substitution of synthetic actives for organic ones, originated from plants, herbs or seeds, as it is the case of the use of Pracaxi vegetal oil, used in cosmetics formulations for hair care and treatments. This, by its turn, presents high concentration of fatty acids, because of its lipophilicity, it link to the epicuticle, sub layer of the cuticle present in the capillary stem, by hydrophobic interaction, which makes it a great hydration provider, helping on the hydric retention of the threads, besides being fruit of a native tree from the North of Brazil, with high replanting indexes, and of employability for the local population. The study reviews the hair structure, the Pracaxi oil, and it's action on the hair shaft. In all, through a market analysis, it found 17 brands available and a total of 71 products containing the active incorporated in several cosmetic bases. After bibliographic survey it was observed that Pracaxi vegetal oil is an excellent nitrogen gas fixator which generates carbon, nitrogen and iron restoration in the environment, in contrast to silicones derived from siloxanes, after biodegradation can result in bioaccumulation of gases on ozone layer.

Introdução

A influência do ser humano nas agressões ao meio ambiente é um assunto recorrente no século XXI. Considerando que o ecossistema concentra grandes preocupações dos brasileiros, o índice de consumidores conscientes aumentou. Por sua vez, a indústria

cosmética tem buscado diminuir o uso de matérias-primas sintéticas em formulações, substituindo-as por substâncias com apelo mais natural. Segundo a agência de inteligência de mercado Mintel, cerca de 29% dos usuários estão interessados em produtos de origem natural e/ou vegana para os cabelos [1]. Grande parte dos cosméticos capilares são

ricos em silicone sintético, polímeros de silício e oxigênio, que dificulta a permeação de nutrientes na estrutura do fio e, dependendo de como são produzidos ou descartados, prejudicam o meio ambiente [2]. Diante deste cenário, os óleos de origem vegetal estão sendo alternativas para o tratamento capilar como, por exemplo, o óleo de Pracaxi, neste contexto atuando como “silicone natural” em formulações.

O Pracaxi (*Pentaclethra macroloba*) é originário da semente da árvore, popularmente conhecida como pracaxizeiro, muito encontrada à margem de rios, no norte do Brasil e na América Central [3]. A partir de seus frutos, é extraído o óleo vegetal de Pracaxi, que contém como principais bioativos ácidos graxos, behênico e oleico, que promovem ação hidratante e emoliente, podendo ser aplicados em pele e cabelos [4].

O cabelo é um filamento queratinizado oriundo dos folículos pilosos, constituídos basicamente de queratina, proteína estrutural presente na fibra capilar que promove, à esta, resistência mecânica. A fibra capilar é estruturada por cutícula, córtex e medula. É no córtex e cutícula que ocorre a permeabilidade de ativos e sua ação [5].

Para que a haste capilar permaneça com flexibilidade e resistência adequadas, é necessária a manutenção de sua hidratação, que pode ser realizada de várias maneiras, incluindo a utilização de óleos de origem vegetal como princípios ativos em produtos cosméticos, como as máscaras e condicionadores, por exemplo ⁶. Essas formulações, geralmente emulsões não iônicas ou catiônicas, possuem agentes antiestáticos, que neutralizam as

cargas elétricas depositadas nos fios, além de emolientes e oclusivos, que formam uma película lubrificante sobre a haste capilar, resultando em um cabelo macio, sem frizz e maleável ao pentear [7]. Diante do impacto ambiental e a busca por insumos orgânicos, o presente trabalho tem por objetivo propor o estudo do óleo vegetal de Pracaxi, com vista a identificar, analisar, e mostrar os benefícios da atuação deste bioativo como “silicone natural” e emoliente na haste capilar.

Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão de literatura baseado em monografias e artigos publicados no período entre 2010 e 2020, empregando-se como base de dados: Google acadêmico, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os principais descritores: “Estrutura do cabelo”; “Hidratação na haste capilar”; “Óleo de Pracaxi”; “Silicone natural em cosméticos”, numa pesquisa realizada entre fevereiro de 2020 a julho de 2020.

Após a busca de referencial teórico, utilizou-se a ferramenta de busca na internet, denominada Google, para uma análise de mercado com foco em produtos cosméticos disponíveis para consumo contendo o óleo de Pracaxi como princípio ativo.

Os critérios de exclusão foram: pesquisa que não disponibilizaram a monografia na íntegra e relatos de caso, além de pesquisas que realizam testes de eficácia em animais no desenvolvimento do produto.

Resultados e discussão

O cabelo se difere dos demais pelos presentes no corpo humano por se desenvolverem e concentrarem em uma grande área do couro cabeludo, parte superior da cabeça do corpo humano, tendo o crescimento total do fio superior aos demais pelos. Está relacionado não somente com a estética, uma vez que engloba várias funções, como isolante térmico, receptor sensorial, biomarcador, proteção contra radiação solar e proteção contra abrasão mecânica [5,8].

O cabelo humano é um filamento queratinizado que cresce por meio de cavidades em sacos do folículo piloso, composto por proteínas (65%), água (32%), lipídeos, e demais componentes orgânicos. Dentre as proteínas, cerca de 80% do cabelo humano é formado pela queratina, por meio de cadeias peptídicas com diâmetro entre 7 a 11 nanômetros, que formam diferentes estruturas e confere resistência, flexibilidade, durabilidade e funcionalidade aos cabelos [9]. A α queratina destaca-se na constituição do filamento. Para que seja dada essa estrutura, existem dois tipos de queratina: tipo I e tipo II. A queratina tipo I possui resíduo de aminoácidos ácidos, enquanto a queratina tipo II possui resíduos alcalinos. Ambas se ligam por meio de interações, sendo estas pontes de hidrogênio, ligações de Van der Waals, ligações salinas e ligações dissulfeto [8].

Com maiores concentrações de enxofre que os demais aminoácidos que compõe o cabelo, a cistina é o aminoácido mais abundante na queratina, o que facilita e favorece a ligação das α -hélices, fornecendo aos cabelos maior força e flexibilidade [10,11].

Analisando a haste capilar, ou seja, a parte externa do cabelo, observa-se anatomicamente uma divisão em três camadas principais: cutícula, córtex e medula [12].

Cutícula

Formada a partir da sobreposição de 6 a 10 células cuticulares achatadas e alongadas comparada a escamas, a cutícula é caracterizada como um envelope, correspondendo por cerca de 10% da massa capilar, pelo fato de ser a camada mais externa do fio, cobrindo-o desde a haste até a ponta. Exerce papel de proteção ao córtex, que se une a cutícula através de uma matriz rica em lipídeos [8].

Sua estrutura divide-se em uma série de camadas com diâmetro entre 0,2 μ m a 0,4 μ m de espessura, orientadas no sentido do crescimento do fio, ou seja, da haste capilar. Segundo a National Geographic Learning (2017), a composição das camadas é descrita na tabela a seguir:

Tabela 1 - Composição da camada cuticular

Subcamadas	Características
Endocutícula	Região interior e resistente
Exodocutícula	Região mediana e frágil
Epicutícula	Fina membrana que envolve as células cuticulares

Fonte: National Geographic Learning, 2017

As células da cutícula são unidas por um complexo de membrana celular rica em ácidos graxos sobrepostas como telhas [8]. Pelo fato de ser a primeira barreira do fio com o meio externo está sujeita aos danos diários físicos e químico. Dentre os danos físicos podemos

citar calor de secadores e pranchas e, como danos químicos, uso de alguns tipos de produtos cosméticos [5,13].

Córtex

Refere-se a camada intermediária do pelo, o centro da haste capilar, garantindo a solidez e resistência na estrutura do fio, correspondendo a aproximadamente 80% da massa do fio [5,8]. Sua composição constitui-se de melanina, responsável pela formação do pigmento da cor do cabelo, além de apresentar células contendo fibras conhecidas como microfibrilas unidas por uma matriz intracelular, composta por protofibrilas, estruturas ricas em α queratina, diretamente alinhadas ao crescimento do fio. São ricas em queratinas amorfas ligadas por pontes de enxofre [11,14].

Medula

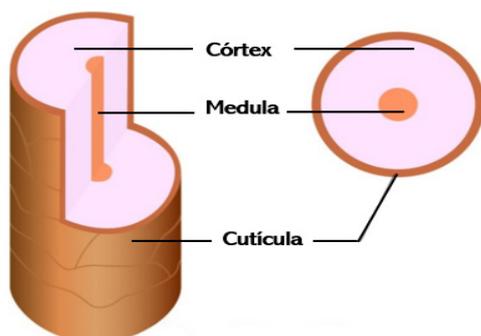
Região central da fibra capilar, que por muitas vezes não está presente na estrutura do fio, como no caso do desenvolvimento dos primeiros fios que anatomicamente crescem com a ausência da medula [5].

Quimicamente quando comparada com às demais estruturas, é considerada a parte mais rica em lipídeos e mais pobre em queratina, porém sua função ainda não é totalmente compreendida [15].

A hidratação diária do cabelo tem origem no couro cabeludo, pois localizado acima da epiderme está o manto hidrolipídico, caracterizado como uma emulsão hidratante natural da pele formado pela associação de ácidos graxos naturais, triglicerídeos, esqualeno, água e outras substâncias, originados através da secreção das glândulas sebáceas, sudoríparas e por produção de granulações lipídicas pelos queratinócitos, cuja função é proteger e lubrificar o couro cabeludo e o folículo polissebáceo [16].

Os cabelos podem ser classificados conforme sua hidratação natural. A tabela a seguir exemplifica cada tipo.

Figura 1 – Estrutura capilar



Fonte: Depositphotos

Tabela 2 – Classificação dos cabelos conforme sua hidratação natural

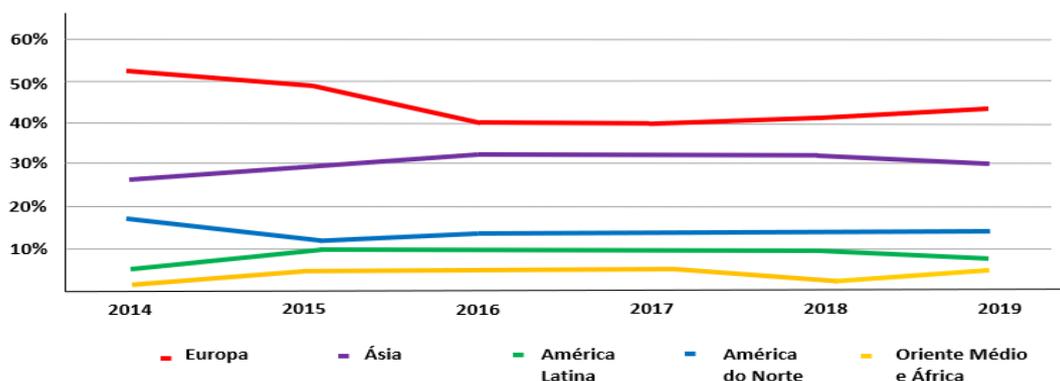
Cabelos normais	As glândulas sebáceas presentes no couro cabeludo liberam quantidade de sebo suficientemente para manter os cabelos hidratados. Os fios são brilhantes, maleáveis e macios, além de desembaraçarem facilmente. Não são oleosos na raiz e nem seco nas pontas.
Cabelos secos	Apresentam glândulas sebáceas hipofuncionais. Os fios são opacos, as pontas se rompem e ficam duplas. As cutículas são abertas tornando os fios porosos, ásperos e embaraçados.
Cabelos oleosos	Por conta da exacerbada produção de sebo, os fios se aglutinam, ocasionado aspecto sem volume. Por muitas vezes exalam odor característicos, podendo causar irritação e prurido no couro cabeludo.
Cabelos mistos	Apresentam oleosidade no couro cabeludo, mas sofrem dificuldade de hidratação ao longo do fio, ocasionando pontas são secas.

Fonte: BEDIN, 2019 [16]

Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, o Brasil está presente em 4º colocação no ranking de maiores consumidores de produtos focados em cuidado pessoal. O índice de clientes conscientes aumenta gradativamente, em 2019 cerca de 29% dos consumidores buscaram produtos de origem mais orgânica e/ou natural.

A substituição de compostos sintéticos e petroquímicos por ingredientes de origem vegetais e orgânicos vem tomando grandes proporções em tempos onde a preocupação com os impactos ambientais é generalizada e há à valorização de produtos naturais. No caso dos cosméticos, observamos que os óleos vegetais cada vez mais são incorporados às fórmulas, tomando em vista as características físico-químicas e organolépticas [14].

Gráfico 1 - Lançamentos global de produtos à base naturais no nicho de beleza e cuidados pessoais entre 2014 e 2019



Fonte: <https://cosmeticinnovation.com.br/o-futuro-da-industria-da-beleza-e-natural-etico-transparente-e-sustentavel/> Mintel.com, 2019.

Para ser considerado natural ou orgânico, o cosmético precisa conter em sua formulação 95% de matérias primas oriundas da natureza, sendo vegetal ou mineral, os 5% restantes podem ser originadas de ingredientes sintéticos, desde que os sintéticos não sejam parabenos, petrolatos e silicones, por exemplo [17].

Grande parte dos insumos capilares que prometem hidratação oferecem um aspecto sensorial macio e sedoso ao toque, pois em suas fórmulas estão presentes componentes derivados de silicone.

Os emolientes são matérias primas ricas em ácidos graxos cuja função, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é suavizar, amaciar ou tornar mais flexível, pois diminui a perda de água e mantém o nível de umidade, além de proporcionar maior espalhabilidade do produto. No entanto, a emoliência efetiva da fibra capilar não provém de qualquer silicone, pois pode ser ofertada por óleos vegetais, lipídios e proteínas por todos serem agentes condicionantes [18].

Os silicones são compostos químicos que contém o grupo $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$, sendo um polímero sintético onde os átomos de silício se ligam aos de oxigênio formando macromoléculas. Atualmente, um dos grupos de silicones mais utilizados em cosméticos capilares são os derivados de polidimetilsiloxanos, que contém de 4 a 5 grupos de siloxanos nas formulações [19].

No fio de cabelo, se ligam na epicutícula, subcamada externa da cutícula, através de uma interação hidrofóbica, essa interação ocorre devido à presença de grupamentos apolares e, conseqüentemente, alta hidroflicidade de

ambos. As interações formadas com o silicone, promovem “achatamento” dos queratinócitos anucleados, resultando na formação de um filme protetor de silicone, proporcionando aos fios maleabilidade e emoliência, além de bom aspecto sensorial e estético, pois contém alto índice de refração da luz, conferindo brilho ao fio de cabelo [20,21].

Os derivados de polidimetilsiloxanos são insolúveis em água, porém devido à utilização focada em cuidados pessoais e industrial, durante o processo de lavagem do cabelo por produtos que contenham tensoativos, como os xampus por exemplo, são levados com a água, após tratamento da água, o silicone passa pelo processo de biodegradação, resultando em sílica, dióxido de carbono e oxigênio na atmosfera, o que pode ser prejudicial ao meio ambiente, já que o processo de biodegradação é longo, podendo resultar em bioacumulação na camada de ozônio [19]. Assim, optar por uma diretriz orgânica e sustentável pode ser a melhor opção.

Dentre os muitos benefícios agregados ao uso de cosméticos capilares. destacam-se a restauração da maleabilidade do fio e recondicionamento da fibra danificada. Desta forma, os óleos vegetais são empregados como importantes constituintes nessas formulações por conta de sua rica propriedade emoliente, auxiliando na manutenção e reparação do revestimento das camadas da cutícula dos fios e proteção do córtex capilar, além de proporcionar a implementação de ingredientes naturais às formulações, destacando-se pela baixa viscosidade e peso molecular [22].

Extraídos das plantas e de suas sementes, os óleos vegetais são ricos em triglicerídeos,

formados pela união de três ácidos graxos a uma molécula de glicerol, além de ácidos graxos livres e afins. Destacam-se por oferecer maior hidratação, reduzindo a perda de água, por conta de sua barreira hidrofóbica [23].

Segundo a ANVISA (2020), define-se óleos vegetais:

“São os produtos constituídos principalmente de glicerídeos de ácidos graxos de espécies vegetais. Podem conter pequenas quantidades de outros lipídeos como fosfolipídeos constituintes insaponificáveis e ácidos graxos livres naturalmente presentes no óleo ou na gordura.”

Representantes do grupo das carboxilas, os ácidos graxos são altamente empregados em formulações cosméticas, atuando com promotor de permeação, ou seja, um agente de permeabilidade, promovendo o aumento da difusão de substâncias de difícil penetração, como as substâncias lipofílicas [14].

O grupamento dos ácidos graxos é constituído por uma longa cadeia de átomos de carbonos, sendo essa região apolar e a outra região contendo o grupamento carboxílico, polar. Quando saturados, a cadeia estabelece forma estendida e conformação linear, estando no menor estado de energia. Já quando insaturados apresenta dobramentos rígidos por conta das duplas ligações. A conformação linear dos ácidos graxos, quando saturado, aumenta a interação entre as moléculas, em contrapartida, quando insaturado, devido as duplas ligações não apresentarem empacotamento das moléculas, não ficam tão próximas umas das outras, as interações

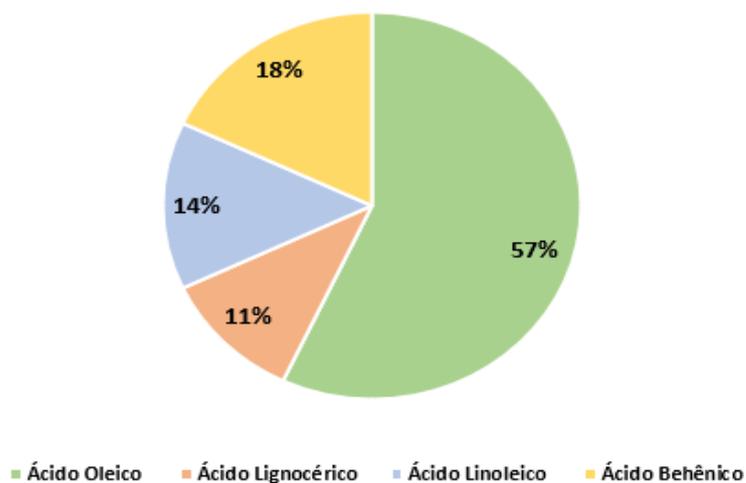
são menores. É de conhecimento que o número de insaturações na cadeia favoreça o coeficiente hidrofílico, e conseqüentemente de permeabilidade [14].

O óleo vegetal de Pracaxi possui diversos ácidos graxos em sua composição. Pode-se destacar através do gráfico (2), que as maiores concentrações são do ácido lignocérico (11%), ácido linoleico (14%), ácido behênico (18%) e o ácido oleico (57%), conhecido também por ômega-9, com alta capacidade de permeação, o que facilita sua interação com ativos catiônicos promove um alto teor lipofílico, o qual colabora com a alta penetração no estrato córneo [24,25]. O óleo de Pracaxi apresenta, entretanto, a mais alta concentração de ácido behênico já conhecida, sendo seis vezes maior que a concentração encontrada no óleo de amendoim ²⁵ que segundo Bezerra [26], possui de 1% a 5% desta. Este ácido possui cadeia longa, cuja função é promover ação condicionante ao cabelo úmido e seco, toque suave, facilidade ao pentear e aumento de brilho do cabelo desidratado [27].

A coleta do Pracaxi não é considerada uma prática exploratória, devido ela se encaixar nos parâmetros dos Produtos Florestais Não Madeireiros (PFNM), não causando impactos ambientais significativos e permitindo retorno sustentável, com oportunidade de renda para a população local [28]. Ademais, a espécie *Pentaclethra macroloba*, é uma opção para realização de reflorestamento, visto que contribui na fertilidade do solo em áreas assoladas. Pertence à família Fabaceae, atuando como excelente fixador de gás nitrogênio, gerando restauração de carbono, nitrogênio e ferro no ambiente [4].

Estatísticas experimentais mostram que 35 vagens, ou seja, aproximadamente 280 sementes (correspondente à 1kg), possuem uma porcentagem estimada de 30% a 45% de óleo vegetal com aspecto amarelo claro [4].

Gráfico 2 – Principais ácidos graxos presentes no óleo de Pracaxi.



Fonte: Os autores, 2020

Figura 2 – Vagem com as sementes do pracaxizeiro.



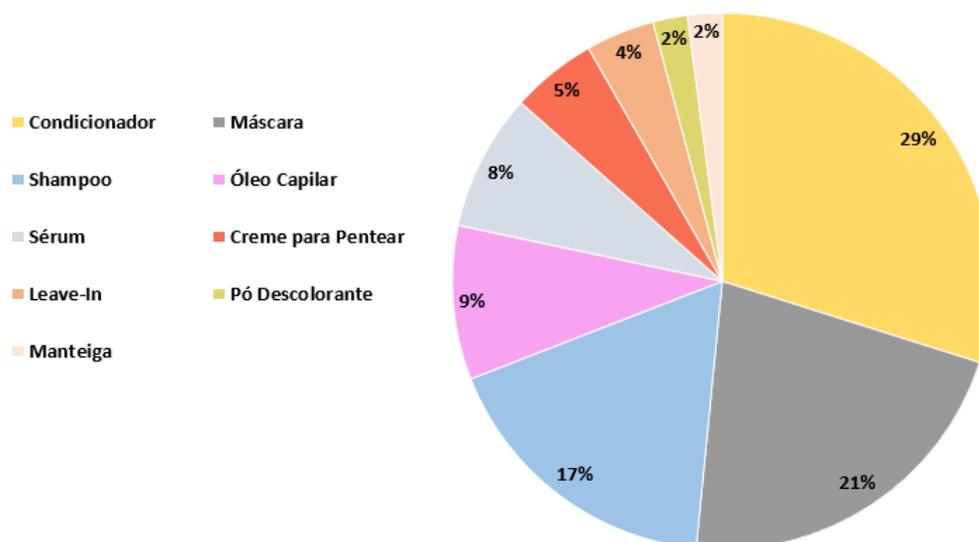
Fonte: Cesar J. Pollo/Shutterstock

O óleo contém excelente ação no tratamento capilar, já que as características físico-químicas de seus ácidos graxos de cadeia longa, contribuem para disciplina e alinhamento dos fios, denominado popularmente como “desmaia fios”, atuando como “silicone natural”. Diminui o frizz, auxilia no fechamento das cutículas, promovendo a diminuição das pontas duplas, fornece brilho aos fios e melhora na penteabilidade. Além do mais, tem ação antibacteriana e auxilia no controle da queda dos fios [24].

Neste trabalho, através de uma análise de mercado foram selecionados 71 produtos

de diversas marcas e preços variantes, com apelo restaurador capilar, entre os quais o óleo estudado está disponível, como princípio ativo, em 9 desses produtos cosméticos para cabelos, destacando-se o uso em condicionadores e máscaras capilares, que compõe 50% do total de produtos avaliados (**gráfico 3**). Entende-se que o óleo incorporado nessas formas cosméticas são os que apresentam maior índice de empregabilidade do mesmo com apelo “silicone natural”, em virtude de serem destinadas a hidratação dos fios.

Gráfico 3 – Apresentações de produtos cosméticos capilares disponíveis no mercado com óleo de Pracaxi.

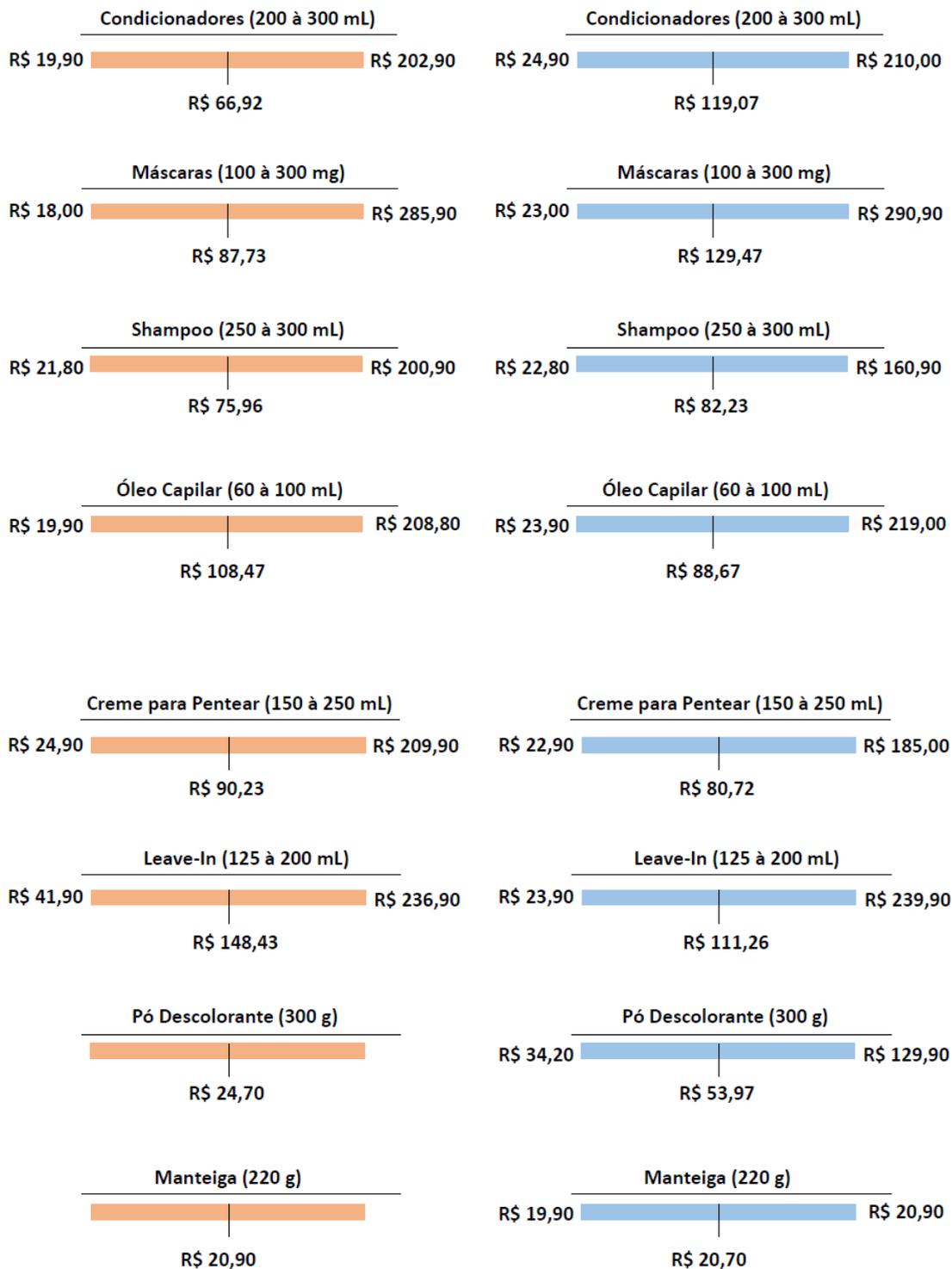


Fonte: Os autores, 2020

Diante de diversas marcas de cosméticos presentes no mercado, pode-se observar que os produtos com polidimetilsiloxanos e produtos com óleo de Pracaxi nas formulações possuem certas variantes de preços (**figura 3**), possibilitando acessibilidade aos consumidores de diferentes classes sociais, visto que em relação à eficácia, custo e sustentabilidade, a escolha ideal de produtos é voltada primordialmente aos produtos de origem natural.

Figura 3 – Comparação de preços das apresentações encontradas.

- Produtos com Pracaxi
- Produtos sem Pracaxi





Fonte: Os autores, 2020

Conclusão

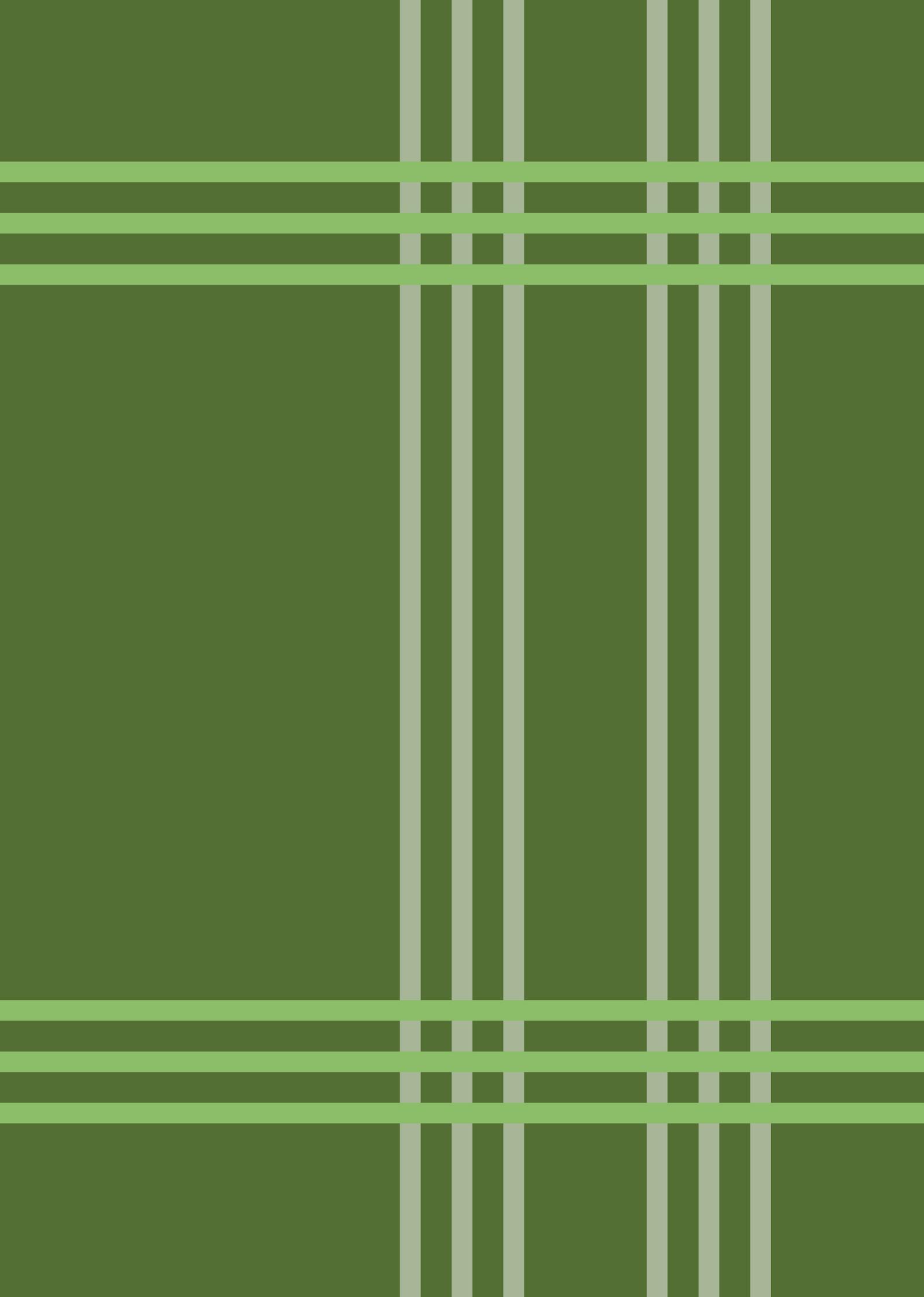
Por meio das pesquisas levantadas sobre o óleo vegetal de Pracaxi, conclui-se que o ativo possui alto poder emoliente, auxiliando no tratamento da haste capilar e, conseqüentemente, contribuindo com o cuidado da biodiversidade brasileira, gerando empregos para os moradores da região norte do país devido ao método de cultivo e extração e é acessível a diversas classes sociais visando custo e benefício.

É de extrema importância buscar a melhoria e diversidade de ativos naturais, visto que atende a necessidade dos consumidores na procura por produtos orgânicos para os cabelos, além de promover vastos benefícios com boa compatibilidade cutânea, diminuindo riscos de reações indesejáveis pelo uso do produto, além do aspecto sustentável proporcionado.

Referências

1. Mendonça E. **Cosmetic Innovation**. [Online].; 2019 [cited 2020 05 10]. Available from: <https://cosmeticinnovation.com.br/o-futuro-da-industria-da-beleza-e-natural-etico-transparente-e-sustentavel/>.
2. Luz C. **Viva Green**. [Online].; 2018 [cited 2020 03 12]. Available from: <https://vivagreen.com.br/coffee-break/beleza-consciente/>.
3. Oliveira FS. **Revisão da importância do estudo do equilíbrio hidrófilolipófilo (EHL) e determinação do EHL do óleo de Pracaxi (Pentaclethra maculosa)**. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2017.
4. Junior APD. **Caracterização físico-química e analítica de fibras capilares e integrantes cosméticos para proteção Recife**: Universidade Federal de Pernambuco; 2016.
5. Gomes ÁL. **O uso da tecnologia cosmética no trabalho do profissional cabeleireiro**. São Paulo: Editora Senac; 2019.
6. SBD - **Sociedade Brasileira de Dermatologia**. [Online].; 2017 [cited 2020 05 21]. Available from: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/cabelo/cuidados/tipos-de-cabelos/>.
7. Brito DS. **Desenvolvimento e caracterização de máscaras capilares contendo óleo de coco (Cocos nucifera L.)** Sergipe: Universidade Federal de Sergipe; 2018.

8. Oliveira VG. **Cabelos: uma Contextualização no Ensino de Química**. PIBID UNICAMP. 2013.
9. Domingues MIdS. **Análise de cabelo – procedimentos e aplicações**. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2015.
10. Learning NG. Our World. In Learning NG, editor. **The Study of Hair.**; 2017. p. Capítulo 3.
11. Pinheiro, Adriano S; Terçi, Diogo; Picon, Francini; Longo, Valéria; Albarici, Viviani. **Fisiologia dos Cabelos**. 2013 Jun: p. 5-7.
12. Zhang Y, Alsop RJ, Soomro , Yang FC, Rheinstädter MC. **Effect of shampoo, conditioner, and permanent waving on the molecular structure of human hair**. PubMed. 2015 Oct.
13. Santos ACd. **Fibra Capilar, Agentes de Coloração e Descoloração Manaus**: Faculdade Faserra; 2017.
14. LuzGFSd. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com óleos vegetais para cabelos cacheados**. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2018.
15. Richena M. **Alterações nos cabelos não pigmentados causados por radiação ultravioleta, visível e infravermelho**. Campinas: Universidade de Campinas; 2011.
16. Bedin V. **Couro cabeludo, cabelos e cuidados**. BWS Journal. 2019 Jun: p. 1-2.
17. Ecocert. **Cosméticos naturais e orgânicos**. Brasil; 2012: p. 16.
18. ANVISA ANdVS. **Processo regulatório de óleos vegetais, gordura vegetal e creme vegetal**. In Alimentos GGd.. Brasília; 2020. p. 7-8.
19. Isenmann AF. **Silicones: Síntese, Propriedades e Usos**. Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais. 2018.
20. Lima CRRdC. **Caracterização físico-química e analítica de fibras capilares e ingredientes cosméticos para proteção**. Universidade de São Paulo. 2016.
21. Silva NR. **Desenvolvimento de Formulações Leave-In Destinado a Cabelos Cacheados**. Universidade Federal de Uberlândia. 2018.
22. Araújo LA. **Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo óleos vegetais para a proteção e reparação capilar**. Universidade de São Paulo. 2015.
23. Rabelo RS. **Desenvolvimento de formulação base condicionadora para cabelos com incorporação dos óleos de Attalea speciosa Mart. ex Spreng E Astrocaryum huaimi Mart. e análise comparativa**. Universidade Federal do Mato Grosso. 2019.
24. Rocha G, Candido RT, Batistela FFJ. **Cosmética amazônica: Poderosos benefícios do Óleo de Pracaxi, Manteiga de Murumuru e derivado Eco Scrub Murumuru**. Cosmetic Innovation. 2018 Apr.
25. Mattiazzi J. **Desenvolvimento de sistemas nanoestruturados a base de óleo de Pracaxi contendo Ubiquinona e avaliação da citotoxicidade in vitro**. Universidade Federal de Santa Maria. 2014.
26. Bezerra, Alexandre; Santos, Alex C. S.; Costa, Helson M. **Efeito do Óleo de Linhaça e do Óleo de Amendoim sobre a Vulcanização da Borracha Natural (NR). Parte I: Modelo Generalizado**. Rio de Janeiro. 2013.
27. Beraca SQeISA. **Óleo de Pracaxi Refinado**. 2020.
28. Silva JdL, Durigan MFB. **Pracaxi (Pentaclethra macrolaba): Árvore com grande potencial extrativista, porém negligenciada no estado de Roraima**. SIMBRAS. 2018 Sep.



Artigo de Revisão: Acesso aberto



USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

Autores: Aline Rodrigues Pereira¹, Luana de Sousa Brito¹, Lucas Costa Calazans¹, Mohamed Lucas de Paula Silva¹, Vinicius Siqueira da Cruz¹, Alyne Alexandrino Antunes^{2,A}

¹Discente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo, SP - Brasil

²Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Os canabinóides são substâncias, de origem endógena ou exógena, capazes de interagir com os receptores canabinóides do tipo 1 e 2 e desencadear inúmeras respostas biológicas, fazendo com que seja utilizado para fins terapêuticos. No câncer, essas substâncias já são utilizadas, amplamente, no tratamento paliativo, principalmente contra náuseas e vômitos causadas pelo tratamento quimioterápico, além da atividade antitumoral em potencial nas mais diversas linhagens tumorais, devido, principalmente, à capacidade de indução de morte celular. O adenocarcinoma ductal pancreático é um tumor altamente invasivo e, em geral, identificado tardiamente em decorrência do difícil diagnóstico. O tratamento mais efetivo, capaz de garantir uma taxa de sobrevivência aos pacientes, é cirúrgico; contudo, o tumor deve estar em estágio inicial, o que não ocorre na maioria dos casos, sendo necessário o tratamento quimioterápico, responsável por diversos efeitos colaterais que podem levar à interrupção precoce do tratamento. Diante disso, diversos estudos realizados em linhagens celulares tumorais pancreáticas demonstram que os canabinóides são eficazes substâncias pró-apoptóticas e anti-angiogênicas, atuando no aumento da síntese de ceramidas e de proteína p8 regulada por estresse, seja em monoterapia ou associado a quimioterápicos. Visto que o adenocarcinoma pancreático apresenta alta taxa de mortalidade e limitações no diagnóstico e tratamento, e que os canabinóides são promissores antitumorais com menor ocorrência de efeitos colaterais em relação aos quimioterápicos, o presente trabalho objetiva apresentar os principais estudos que identificam a propriedade antitumoral dos canabinóides em células tumorais pancreáticas, além de caracterizar os canabinóides e o adenocarcinoma pancreático.

Palavras-chave:

Cannabis,
adenocarcinoma,
pâncreas

Keywords:

Cannabis,
adenocarcinoma,
pancreas

^AAutor correspondente

Alyne Alexandrino Antunes - E-mail: alyne.antunes@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8808-9024>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.115> - Artigo recebido em: 05 de outubro 2020 ; aceito em 21 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Abstract

The cannabinoids are substances of endogenous and exogenous origin which are able to interact with cannabinoid receptors CB1 and CB2, and initiate a lot of biologic answers, due to this they can be used for therapeutic purposes. In cancer these substances are already used widely in palliative treatment, mainly in nauseas and vomits caused by chemotherapy and proved to be an antitumor in the most diverse tumor types, mainly causing their ability to induce cellular death without harm to healthy cells. The ductal pancreatic adenocarcinoma is a very invasive tumor and is identified late because of hard diagnosis. The best treatment able to get a survival rate is the surgery however the tumor needs to be in the initial stage and mostly it doesn't happen. It's necessary to make use of chemotherapy, but causes many collateral effects which cause early interruption due to health state of the patient. Through this many studies have been showing the cannabinoids are effective substances pro-apoptotic and anti-angiogenic in the pancreatic tumor cells, mainly, through the increased production of ceramide and increased stress-regulated p8 protein, either in monotherapy or in combination with chemotherapy. It's remarkable pancreatic adenocarcinoma show high mortality fees and limitations in diagnostic and treatment, however the cannabinoids have been showing promising besides that their have less collateral effects compared to chemotherapy, this research would like show the main studies performed with cannabinoids in pancreatic tumor cells and characterize some aspects reported such as cannabinoids and the pancreatic adenocarcinoma.

INTRODUÇÃO

Cannabis sativa é uma herbácea originária da Ásia, com ampla distribuição geográfica e pertencente ao gênero *Cannabis* sp., o qual possui outras três espécies vegetais - *C. indica*, *C. ruderalis* e *C. afghanica*, cujas características morfológicas, quimiotípicas e geográficas são distintas (Avello *et al.*, 2017; Kis *et al.*, 2019; Pinto, 2016). A *C. sativa* é amplamente utilizada como fonte de fibras para indústrias de papel, tecido e construção, alimento, rituais religiosos, medicamentos e como droga de abuso, devido ao potencial psicoativo (Avello *et al.*, 2017; Guida *et al.*, 2019; Kis *et al.*, 2019). Os primeiros relatos de uso da planta datam da antiguidade, na China, e algumas das indicações terapêuticas descritas eram: constipação intestinal, epilepsia, depressão, tranquilizante para sintomas como ansiedade e histeria, e

analgésico, este amplamente utilizado até a descoberta do ácido acetilsalicílico (Sulcova, 2019; Cebulski e Martins, 2016).

A planta possui centenas de compostos químicos, cerca de 400 já identificados, oriundos do seu metabolismo secundário, dentre fenóis, terpenos e canabinóides que apresentam propriedades biológicas específicas e de grande interesse biológico (Avello *et al.*, 2017, Pisanti *et al.*, 2017).

Os canabinóides são quaisquer substâncias, de origem endógena (endocanabinóide) ou vegetal (fitocanabinóide), que interagem com receptores canabinóides (CB) presentes nas diversas classes de vertebrados (mamíferos, aves, anfíbios, répteis e peixes) e alguns invertebrados (moluscos e ouriços do mar) (Simón e Rodríguez, 2017).

Os fitocanabinoides correspondem a cerca de 60 dos 400 compostos químicos identificados na *C. sativa*, sendo alguns deles o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), canabinol (CBN) e canabitriol (CBT) (Avello *et al.*, 2017; Pisanti *et al.*, 2017; Simón e Rodríguez, 2017). O Δ^9 -THC é o principal componente presente na planta e o primeiro a ser estudado, sendo responsável pelos efeitos psicoativos, enquanto o CBD é o segundo fitocanabinóide mais abundante, não apresenta efeitos psicoativos e é o responsável pela atividade biológica encontrada na *Cannabis sativa*, sendo assim, o principal alvo de estudo na área médica (Opitz *et al.*, 2020). A interação entre fitocanabinóides/receptores resulta em inúmeras respostas, mostrando-se promissores na redução da dor, do crescimento bacteriano, dos níveis glicêmicos, espasmos musculares, convulsões e no alívio da ansiedade; além do controle nas etapas do ciclo celular, tornando-se potencial alvo de estudo para tratamento de células cancerígenas (Noreen *et al.*, 2018; Simón e Rodríguez, 2017).

O câncer, ou neoplasma, é definido, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como um vasto grupo de doenças que acometem diversos órgãos e tecidos e consiste no crescimento desordenado das células, formando tumores que podem evoluir para metástase, processo no qual o tumor migra para outro tecido que não o seu de origem (World Health Organization, 2020).

Dentre os diversos tipos de câncer que podem acometer um indivíduo, está o câncer pancreático que, em 2018, foi o 11º

câncer mais comum ao redor do mundo, contabilizando cerca de 459.918 novos casos em 2018, segundo o Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (Collison *et al.*, 2019). O câncer de pâncreas é classificado em dois principais tipos: o adenocarcinoma ductal pancreático (PDCA), que corresponde a cerca de 85% dos casos e acomete as glândulas exócrinas; e o tumor neuroendócrino pancreático, que desenvolve-se no tecido exócrino e corresponde a menos de 5% dos casos de neoplasia pancreática (Kleeff *et al.*, 2016; Rawla *et al.*, 2019).

O PDCA afeta principalmente indivíduos na faixa etária de 60 a 80 anos de idade, com maior incidência em indivíduos do sexo masculino e, dentre os principais fatores de risco relacionado à doença estão, principalmente, histórico familiar, além de diabetes Mellitus, pancreatite crônica e tabagismo (Kamisawa *et al.*, 2016).

Por conta de sintomas inespecíficos ou ausência de sintomas e a dificuldade de identificação do tumor no seu estágio inicial, o câncer pancreático, em geral, é diagnosticado já em estágio avançado, de modo que o paciente apresenta uma taxa de sobrevida de cerca de 5 anos, sendo essas chances menores de 7% em pacientes que não realizam procedimentos cirúrgicos e de 15-25% para os que realizam (Kleeff *et al.*, 2016). Estes dados, aliados aos promissores estudos sobre a atividade antitumoral dos canabinóides, fundamentam o objetivo do presente trabalho, em caracterizar o câncer pancreático e os canabinóides, e revisar os mais recentes estudos relacionados ao uso destes compostos para o tratamento, principal e adjuvante, deste tipo de câncer.

Material e método

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada através da pesquisa de artigos científicos disponíveis nas bases de dados *PubMed*, *Google Acadêmico* e *SciELO*, publicados no período de 2005 a 2020, utilizando os seguintes descritores (em português, inglês e espanhol), pesquisados no período de março a setembro de 2020: “canabinóides no tratamento de câncer”, “câncer pancreático”, “canabinóides”.

Discussão

Canabinóides e receptores

O primeiro canabinóide a ser identificado foi o Δ^9 -THC, mas com a descoberta dos canabinóides endógenos, estas moléculas passaram a ser classificadas conforme a sua fonte de origem: endógenos (endocanabinóides), origem vegetal (fitocanabinóides) e origem sintética (canabinóides sintéticos) (Chakravarti *et al.*, 2014).

Consistem em uma família de compostos terpenofenólicos cuja ação é exercida a partir da ligação e ativação de receptores canabinóides (CB1 e CB2) localizados na membrana celular, que fazem parte da família de receptores acoplados a proteínas G específicas (Chakravarti *et al.*, 2014). O Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) foi o primeiro composto a ser identificado, por conta da sua abundância, o que permitiu a descoberta e compreensão, subsequentemente, dos receptores, mecanismos de ação e demais canabinóides (Chakravarti *et al.*, 2014; Sharafi *et al.*, 2019; Sulcova, 2019).

Os receptores CB1 e CB2 apresentam sete domínios transmembrana, 44% de homologia em aminoácidos, são acoplados à proteína G inibitória. Quando ativados desencadeiam a cascata de sinalização envolvendo adenilciclase: adenosina-monofosfato cíclico (AMP-cíclico) / proteína-quinase ativada por mitógeno (MAP-quinase), envolvida na regulação intracelular do cálcio (Sá, 2016).

Os CB1, descobertos em 1988, são os mais abundantes e podem ser encontrados principalmente no sistema nervoso central e, em menores proporções, nos trato respiratório, gastrointestinal, reprodutivo e urinário (Sharafi *et al.*, 2019; Sulcova, 2019). Exercem importantes funções regulatórias cerebrais, como cognição, memória e controle emocional e motor, além de regular dor, respostas ao estresse, vias metabólicas como a lipogênese e funções imunológicas, além de estarem envolvidos na inibição da adenilciclase e canais de cálcio voltagem dependentes e no estímulo dos canais de potássio e cascatas de *MAP-quinases* (proteína-quinases ativadas por mitógenos) (Abrams e Guzman, 2015; Sá, 2016). Os CB2 foram identificados em 1993, em macrófagos e no baço e, em geral, estão localizados em órgãos periféricos, como timo, baço e tonsilas palatinas, além das células do sistema imunológico, em diferentes níveis - linfócitos B apresentam maiores níveis de CB2, seguidos de macrófagos, monócitos, células *natural killers* e polimorfonucleares. Os diversos canabinóides interagem com os receptores CB1 e CB2 em diferentes graus de afinidade, e podem ser classificados como *fitocanabinóides*, *endocanabinóides* e *canabinóides sintéticos* (Figura 1) (Abrams e

Guzman, 2015; Sá, 2016; Sharafi *et al.*, 2019). Os fitocanabinóides correspondem a mais de 100 compostos já isolados da *C. sativa*, sendo todos derivados do ácido canabigerólico. Os fitocanabinóides mais abundantes na planta são o Δ^9 -THC e o CBD. O Δ^9 -THC é o principal componente psicoativo presente na *C. sativa*, ativando receptores CB1 e CB2 (Tomko *et al.*, 2020). O CBD apresenta maior perfil de segurança, pela ausência de efeitos psicoativos, levando a um maior interesse farmacêutico, mostrando-se promissor no tratamento de patologias inflamatórias e neurodegenerativas (Pisanti *et al.*, 2017; Tomko *et al.*, 2020). Estudos permitiram identificar que o CBD possui efeito não só em receptores canabinóides, mas também em outros receptores, incluindo os serotoninérgicos (Sulcova, 2019).

Os **endocanabinóides** são moléculas lipídicas com afinidade aos receptores CB1 e CB2, sintetizados pelo próprio organismo. O primeiro endocanabinóide a ser isolado foi a *anandamida* ou *N-araquidonoiletanolamina*, em 1992 e, posteriormente, foram caracterizados outros compostos: o *2-araquidonoil glicerol* (2-AG) e a *N-araquidonoildopamina* (NADA), com atividade agonista aos receptores canabinóides; além do *O-araquidonoiletanolamina* (virodamina), que apresenta ação antagônica ao CB1 (Camilleri, 2018; Chakravarti *et al.*, 2014; Sá, 2016; Sulcova, 2019). Assim como os fitocanabinóides, os endocanabinóides são capazes de interagir com outros tipos de receptores, além dos canabinóides, podendo desencadear uma série de respostas biológicas como regulação do processo inflamatório e do metabolismo energético e lipídico, além de controle do humor, memória e sensação de

dor (Camilleri, 2018; Chakravarti *et al.*, 2014). Após produção, liberação e ativação dos receptores-alvo para uma resposta biológica, os endocanabinóides são inativados pela recaptação de um transportador de membrana endocanabinóide e degradados por catálise enzimática (Camilleri, 2018).

Oscanabinóides sintéticos foram desenvolvidos a fim de compreender os mecanismos de interação entre os canabinóides e seus receptores, criando efeitos semelhantes aos obtidos pelo Δ^9 -THC e permitindo o conhecimento destes como potencial fonte farmacoterapêutica (Chakravarti *et al.*, 2014). Conforme a estrutura química e a capacidade de ativação dos receptores canabinóides, com variáveis graus de afinidade entre CB1 e CB2, são classificados em: *clássicos* (isolados da *C. sativa* - Δ^9 -THC e Δ^8 -THC - ou seus análogos sintéticos; *não clássicos* (análogos canabinóides de estrutura bi ou tricíclica); *aminoalquilindoles*; e *eicosanóides* (Chakravarti *et al.*, 2014; Sá, 2016).

A identificação dos receptores canabinóides, assim como seus agonistas e antagonistas, permitiu a compreensão do controle de inúmeras funções biológicas, além de ser ferramenta de estudo para novas abordagens terapêuticas para doenças neurodegenerativas, dor neuropática, obesidade, doenças cardiovasculares e, mais recentemente, contra o câncer, devido à capacidade de indução de morte celular (Abrams e Guzman, 2015; Chakravarti *et al.*, 2014; Sulcova, 2019).

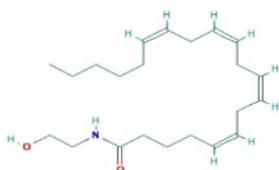
Canabinóides

Receptores

- CB2
- CB1

Endocanabinóides

Anandamida

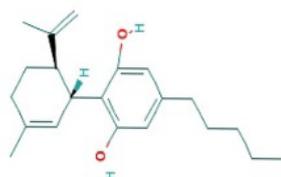


2 - Araquidonilglicerol

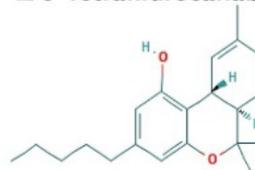


Fitocanabinóides

Canabidiol



Δ 9-Tetrahydrocannabinol



Canabinóides sintéticos

- Clássicos
- Não Clássicos
- Eicosanóides
- Aminoalquilindoles
- Outros

Figura 1. Classificação dos canabinóides. Figura esquematizada conforme fonte de origem e estrutura molecular dos principais representantes das classes dos endo e fitocanabinóides. Elaborado por: Pereira, A.R. e colaboradores, 2020.

Câncer

Caracteriza-se por diversas mudanças estruturais e moleculares da célula saudável, visto que é reconhecido pelo crescimento celular anormal e desordenado e alteração genômica, que podem acarretar na invasão de tecidos próximos e até metástase, em decorrência do processo de progressão tumoral (Figura 2) (Mansoori *et al.*, 2017; Vineis *et al.*, 2010).

Uma célula neoplásica apresenta algumas alterações características, como auto-suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade aos inibidores de crescimento, escape à apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e invasão de tecidos e metástase, além de inúmeras mutações já identificadas nos genes *p53*, *EGFR*, *APC*, dentre outros, e alterações

cromossômicas, como transposição, deleção e inserção, que permitem o escape destas células ao sistema imunológico e regulação energética, favorecendo o crescimento celular (Vineis *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2019).

A carcinogênese pode ser desencadeada por uma variedade de fatores endógenos e exógenos, que incluem alterações mediadas por substâncias químicas, físicas, vírus, fatores hereditários, geográficos e nutricionais, idade, sexo, entre outros que, podem desencadear alterações em protooncogenes que resultam na codificação de proteínas envolvidas na regulação do crescimento, divisão e diferenciação celular, modificando sua expressão, como por exemplo, as

mutações no gene supressor tumoral p53, que estão envolvidas em diversos tipos de câncer. O produto deste gene, a proteína p53, participa da regulação transcricional de genes-alvo como o gene pro-apoptótico *Bax*, de maneira que a proteína p53 mutante não exercerá sua atividade de supressão tumoral e mediação da apoptose, podendo acarretar no desenvolvimento tumoral (Choudhuri *et al.*, 2018).

Etapas do desenvolvimento tumoral até a metástase



Figura 2. Principais etapas da progressão tumoral. Adaptado de Welch e Hurst, 2019.

Adenocarcinoma pancreático e perspectivas do uso de canabinóides para o tratamento

O PDCA é o tipo de câncer de pâncreas mais recorrente (85% dos casos), sendo o quarto tipo que mais causa morte no mundo, devido, principalmente, ao diagnóstico tardio, proporcionando uma taxa de sobrevivência de 5 anos apenas em 9% dos pacientes. Será, segundo perspectivas, o segundo tipo de câncer mais comum em 2030 (Foucher *et al.*, 2018; Rawla *et al.*, 2019; Shadu e Xi, 2019).

Em geral, o câncer pancreático em estágio inicial não apresenta sintomas característicos e, conforme sua progressão, sintomas apresentam-se gradualmente de forma inespecífica, sendo confundidos com uma variedade de outras patologias. Dentre estes sinais e sintomas inespecíficos, estão: dor abdominal, icterícia, fezes esbranquiçadas, urina escurecida, perda de peso, náuseas, indigestão, dentre outros (Kamisawa *et al.*, 2016; Rawla *et al.*, 2019).

Muitos são os fatores de risco envolvidos na causa do adenocarcinoma pancreático, como tabagismo, obesidade, diabetes Mellitus, pancreatite crônica e predisposição genética, que corresponde a cerca de 10% dos casos da doença e aumentam significativamente o risco individual de desenvolvimento (Ansari *et al.*, 2015; Kamisawa *et al.*, 2016).

O PDCA é uma neoplasia formadora de glândulas produtoras de mucina invasiva, o que acarreta em uma reação desmoplásica estromal intensa e apresenta características histológicas bem evidentes, permitindo a identificação e diagnóstico: arranjo glandular

aleatório, pleomorfismo nuclear, lúmen glandular incompleto e necrose, neoplasia glandular adjacente aos vasos e invasão perineural e linfovascular (Canchaya, 2016; Kamizawa *et al.*, 2016).

O estroma ou microambiente é característico e proporciona o ambiente adequado para a progressão do tumor, prevenindo os efeitos de quimioterápicos (Ansari *et al.*, 2015). As células estromais recebem vários sinais, principalmente pró-inflamatórios, além de ativarem diversas vias de sinalização a fim de aumentar o recrutamento das células inflamatórias e a proliferação das células estreladas pancreáticas (PSCs), contribuindo para a formação de fibrose ao redor do tumor (Ansari *et al.*, 2015; Hazel e Dunne, 2015).

Os precursores do câncer pancreático consistem em lesões não invasivas que podem acarretar num carcinoma infiltrante (Riva *et al.*, 2018). Estas lesões são classificadas em três categorias: *intra ductal papillary mucinous lesions* (PanIN), *incipient intraductal papillary mucinous neoplasm* (IPMN), *mucinous cystic neoplasm* (MCN), além de uma lesão pré-invasiva, *intratubular papillary neoplasms* (ITPNs), cujos perfis clínicos, histológicos e moleculares são distintos e são resultantes do acúmulo de mutações somáticas por meio da ativação do oncogene *KRAS* (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) e inativação de genes supressores tumorais: *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); *TP53* (*tumor protein p53*); e *SMAD4* (*SMAD family member 4*), além de alterações cromossômicas, podendo progredir para um carcinoma infiltrante (Canchaya, 2016; Kamisawa *et al.*, 2016; Riva *et al.*, 2018).

O *KRAS* é responsável por codificar uma pequena GTPase que medeia a sinalização de receptores de fatores de crescimento e, quando mutado, induz a degradação do complexo de proteínas supressoras tumorais p53-SNAIL, o que é observado em mais de 90% dos tipos de câncer, inclusive no PDCA (Ansari *et al.*, 2015, Kamisawa *et al.*, 2016).

Quanto aos genes supressores tumorais, o *CDKN2A*, responsável por regular o ciclo celular, apresenta-se mutado em 90% dos casos de PDCA e sua inativação ocasiona supressão da proteína p16, resultando no estímulo da proliferação celular. Mutações que ocorrem no *TP53* (que atua na resposta ao estresse celular), também são frequentes e observadas em cerca de 50-75% dos casos de adenocarcinoma identificados, refletindo na resistência à morte celular (Ansari *et al.*, 2015, Kamisawa *et al.*, 2016).

A escolha do tratamento do adenocarcinoma pancreático varia conforme o diagnóstico, realizado a partir dos resultados clínicos e laboratoriais, das condições físicas do paciente e estadiamento do tumor. Dentre as principais opções terapêuticas estão a cirurgia, quimioterapia, a associação dos métodos, além dos cuidados paliativos, que são tão importantes quanto o tratamento da doença em si, pois buscam a melhora da qualidade de vida do paciente durante o tratamento (Kamisawa *et al.*, 2016; Rabow *et al.*, 2017).

O procedimento cirúrgico é visto como o único tratamento com grande potencial de cura, contudo apresenta limitações, visto que os pacientes precisam estar em bom estado de saúde e/ou o tumor encontrar-se no estágio inicial ou localizado (Kamisawa

et al., 2016). O principal objetivo da cirurgia consiste na completa remoção tumoral, visível e microscópica, o que está associado a melhores taxas de sobrevida (McGuigan *et al.*, 2018).

A quimioterapia é o procedimento mais escolhido para pacientes já em quadro avançado, não habilitados ao procedimento cirúrgico, ou escolhido como neoadjuvante (Liu *et al.*, 2017; Springfield *et al.*, 2019). O tratamento pode ser feito em monoterapia ou associado, com a Gencitabina e o FOLFIRINOX (oxaliplatina, irinotecano, fluorouracil e leucovorin), os principais fármacos de escolha (Saung *et al.*, 2017).

A gencitabina é um pró fármaco descoberto, inicialmente, pelo seu efeito antiviral, mas em 1997, Burris e colaboradores observaram sua atividade antitumoral (Amrutkar e Gladhaug, 2017). Por quase duas décadas foi considerado tratamento de primeira linha para o câncer de pâncreas avançado, em monoterapia. Estudos clínicos vêm mostrando que a associação de diferentes quimioterápicos apresenta melhores resultados quanto a taxa de sobrevida e, por isso, esse atual modelo de associação tornou-se o tratamento padrão (Saung *et al.*, 2017).

O FOLFIRINOX consiste em um protocolo quimioterápico composto pelos fármacos oxaliplatina, irinotecano, fluorouracil e leucovorin. Apresenta melhores resultados que a gencitabina em esquema de monoterapia, em relação a taxa de sobrevida, mas vem apresentando toxicidade gastrointestinal e hematológica, sendo necessário o ajuste de dose (Suker *et al.*, 2016).

É importante ressaltar que o tratamento quimioterápico acarreta em diversos efeitos

adversos como perda de cabelo, náuseas, vômitos, perda de apetite, mucosite, neuropatia periférica, diarreia e constipação, e que tanto a gencitabina quanto o FOLFIRINOX acarretam em eventos graves ou significativos sem apresentar risco de vida, ou que apresentam ameaça a vida do paciente (Chin *et al.*, 2018; Rabow *et al.*, 2017).

O uso dos canabinóides para o tratamento de pacientes com câncer foi inicialmente estudado a fim de explorar seu potencial antiemético, analgésico e estimulante do apetite, diante às reações causadas pela quimioterapia (Velasco *et al.*, 2016). Aggarwal (2016) observou 131 pacientes, durante 56 dias, que estavam em tratamento e/ou apresentavam náuseas, vômitos, transtornos de humor, fadiga, perda de peso, anorexia, constipação, disfunção sexual, distúrbios do sono, prurido e dor, notando-se significativa melhora dos sintomas além da diminuição no uso de analgésicos opioides, ansiolíticos e antidepressivos.

Contudo, diversos estudos vêm sugerindo o uso dos canabinóides na inibição do crescimento tumoral através da sinalização de várias vias associadas à apoptose, proliferação, angiogênese e metástase (Das *et al.*, 2019).

Foi demonstrada a presença de receptores canabinóides, tanto em tecido pancreático normal quanto neoplásico, com maior expressão nas células tumorais, observada *in vitro* e *in vivo*, de modo a exercerem importante papel na redução da proliferação celular (Carracedo *et al.*, 2006a; Chakravarti *et al.*, 2014).

O uso de agonistas canabinóides em linhagens de câncer pancreático demonstrou redução

da viabilidade celular por meio da indução de apoptose e redução do crescimento tumoral mediado pelo acúmulo de ceramida e estresse no retículo endoplasmático (Tomko *et al.*, 2020).

A ativação dos receptores canabinóides reduz a sinalização da cascata de ERK (quinase regulada por sinal extracelular) e ativa a síntese de ceramidas pró-apoptóticas, o que, associado à ativação da via p38-MAPK (proteínas quinases ativadas por mitógeno p38), acarreta na indução da apoptose (Sharafi *et al.*, 2019). Michalski e colaboradores (2008) demonstraram que a ativação dos receptores CB2, principalmente, é capaz de induzir a apoptose nas células tumorais, e Carracedo e colaboradores (2006a) observaram que o Δ^9 -THC promove uma redução na viabilidade celular de forma dose-dependente.

Estudos demonstraram que o Δ^9 -THC ou análogos sintéticos são capazes de promover o aumento na expressão da proteína regulada por estresse p8, envolvida na atividade apoptótica das células tumorais pancreáticas (Velasco *et al.*, 2016; Sharafi *et al.*, 2019). A via regulada por p8 também ocasiona a inibição do complexo proteico mTORC1, subsequentemente estimulando a morte celular por autofagia (Carracedo *et al.*, 2006a, 2006b; Velasco *et al.*, 2016).

Fogli e colaboradores (2006), em trabalho utilizando linhagens celulares tumorais de pâncreas, realizaram o tratamento de células MIA PaCa-2 com canabinóides sintéticos, dentre eles, agonista de CB1 (ACEA), agonista de CB2 (JWH-015) e agonista de CB1 e CB2 (WIN-55.212-2), todos capazes de induzir morte celular. O uso de um agonista inverso

de CB1 (AM251), também foi capaz de induzir a apoptose e a via de sinalização p38-MAPK de modo independente a CB1, além de potencializar o efeito antineoplásico do antitumoral *5-fluorouracil*. O uso do THC nas linhagens *PANC-1* e *MIA PaCa-2* promoveu ativação de caspase-3, característico de apoptose, além da estimulação de ceramidas e regulação positiva da p8, refletindo em morte celular (Carracedo *et al.*, 2006a).

Em linhagem *PANC-1* foi observado aumento de ROS após o tratamento com os canabinóides ACPA (*araquidonoil clorpropamida*) ou GW405833, com consequente inibição da glicólise através da redução das enzimas glicolíticas GAPDH (gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e de PKM2 (isoenzimas de piruvato quinase M2), bem como a inibição da proliferação celular e capacidade de invasão (Dando *et al.*, 2013; Sharafi *et al.*, 2019).

Estudos relacionaram o comportamento dos canabinóides associados aos tratamentos antineoplásicos usuais. Donadelli e colaboradores (2011) realizaram a associação de gencitabina + agonistas canabinóides, o que ocasionou aumento na produção intracelular de ROS, culminando em efeitos antiproliferativos, e o processo de indução de morte celular foi intensificado com a associação do quimioterápico aos canabinóides. Yasmin-Karim e colaboradores (2018) combinaram canabinóides com radioterapia e verificaram que os canabinóides podem inibir a invasão e/ou metástase, além do aumento de ROS, podendo levar a uma diminuição das doses de radioterapia, assim como, minimizar sua toxicidade.

Os canabinóides também possuem efeito em

outros tipos de receptores, além de CB1 e CB2. Ferro e colaboradores (2018) verificaram o papel do receptor GPR55 no desenvolvimento do PDCA, através da regulação do ciclo celular e vias de sinalização, observando que a ação antagonista ao GPR55 ocasiona a inibição no crescimento e progressão tumoral.

Conclusão

O adenocarcinoma ductal pancreático apresenta limitações tanto no diagnóstico quanto no tratamento, o que reflete em alta taxa de mortalidade e baixo índice de pacientes com taxa de sobrevivência de 5 anos. Perspectivas indicam que, em 2030, esse tipo de câncer será o segundo mais recorrente e, por isso, aperfeiçoar os métodos diagnósticos e opções de tratamentos é um aspecto necessário. Os canabinóides são considerados candidatos potenciais para o tratamento de adenocarcinoma ductal pancreático, seja em monoterapia ou associado, sendo promissores e vantajosos em relação aos quimioterápicos já utilizados. Contudo, faz-se necessária a realização de mais estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, a fim de obter melhor compreensão em relação aos mecanismos moleculares envolvidos na indução de morte celular, assim como um melhor entendimento acerca da toxicidade e possíveis efeitos adversos relacionados aos canabinóides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams D, Guzman M. **Cannabis in cancer care**. Clin Pharmacol Ther. 2015; 97:575-586.
- Aggarwal SK. **Use of cannabinoids in cancer care: palliative care**. Curr Oncol. 2016; 23(2):33-36.
- Amrutkar M, Gladhaug IP. **Pancreatic Cancer Chemoresistance to Gemcitabine**. Cancers. 2017; 9(11):157.
- Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. **Update on the management of pancreatic cancer: Surgery is not enough**. World J Gastroenterol. 2015; 21(11): 3157-3165.
- Avello ML; Pastene EN, Fernández PR, Córdova PM. **Potencial uso terapêutico de cannabis**. Rev. méd. Chile. 2017; 145(3):360-367.
- Camilleri, M. **Cannabinoids and gastrointestinal motility**: Pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. Neurogastroenterol Motil. 2018; 30: 13370.
- Canchaya, GNS. **Estudos proteômicos da transição epitélio -mesenquimal induzida por TGF - β e EGF em linhagens celulares de câncer de pâncreas [Dissertação]**. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016. Disponível em <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17131/tde-05012017-095632/pt-br.php>
- Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzman M, Velasco G *et al.* **Cannabinoids induce apoptosis of pancreatic tumor cells via endoplasmic reticulum stress-related genes**. Cancer Res. 2006; 66:6748–6755.
- Carracedo A, Lorente M, Egia A, Blásquez C, García S, Giroux V *et al.* **The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells**. Cancer Cell. 2006; 9:301–312.
- Cebulski FS, Martins CAF. **Uso da Cannabis sativa no tratamento de Doenças Neoplásicas: Uma Visão Biomédica**. Revista Eletrônica Biociência, Biotecnologia e Saúde. 2016; 15: 20-30.
- Chakravarti B, Ravi J, Ganju R. **Cannabinoids as therapeutics agents in cancer: Current status and future implications**. Oncotarget. 2014; 5(15): 5852-5872.
- Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV *et al.* **Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 3: 1465-1858.
- Choudhuri S, Chanderbhan R, Mattia A. **Carcinogenesis**. Veterinary Toxicology. 2018; 339-354.
- Collisson, E.A., Bailey, P., Chang, D.K. *et al.* **Molecular subtypes of pancreatic cancer**. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16, 207–220.
- Dando I, Donadelli M, Costanzo C, Dalla Pozza E, D'Alessandro A, Zolla L *et al.* **Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells**. Cell Death Dis. 2013; 4(6): 664.
- Donadelli M, Dando I, Zamboni T, Costanzo C, Dalla Pozza E, Scupoli MT *et al.* **Gemcitabine/cannabinoid combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism**. Cell Death Dis. 2011; 2(4):152.
- Ferro R, Adamska A, Lattanzio R, Mavrommati I, Edling CE, Arifin SA *et al.* **GPR55 signalling promotes proliferation of pancreatic cancer cells and tumour growth in mice, and its inhibition increases effects of gemcitabine**. Oncogene. 2018; 37:6368–6382.

- Fogli S, Nieri P, Chicca A, Adinolfi B, Mariotti V, Iacopetti P *et al.* **Cannabinoid derivatives induce cell death in pancreatic MIA PaCa-2 cells via a receptor-independent mechanism.** FEBS Lett. 2006; 580(7):1733-1739.
- Foucher ED, Ghigo C, Chouaib S, Galon J, Iovanna J, Olive D. **Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Strong Imbalance of Good and Bad Immunological Cops in the Tumor Microenvironment.** Front Immunol. 2018; 9: 1044.
- Guida JG, Navone CCO, Pérez MDR, González ALC, Ramos PMV. **Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar.** Rev. Méd. Urug. 2019; 35(4): 113-137.
- Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P *et al.* **Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses.** Science. 2008; 321(5897):1801-1806.
- Kamisawa T, Wood L, Itoi T, Takaori K. **Pancreatic cancer.** The Lancet. 2016; 388 (10039): 73-85.
- Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D., *et al.* **Cannabidiol - from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer.** International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(23):5905.
- Kleef J, Korc M, Apte M, Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV *et al.* **Pancreatic cancer.** Nat Rev Dis Primers. 2016; 2(16022).
- Lingling L, Tianhai T, Zhang X. **Stochastic modelling of multistage carcinogenesis and progression of human lung cancer.** Journal of Theoretical Biology. 2019; 479: 81-89.
- Liu Q, Liao Q, Zhao Y. **Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer.** Cancer Cell Int. 2017; 68.
- Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, Shirjang S, Baradaran B. **The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review.** Adv Pharm Bul. 2017; 7(3):339-348.
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. **Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes.** World J Gastroenterol. 2018; 24(43):4846-4861.
- Michalski CW, Oti FE, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, Batkai S *et al.* **Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain.** Int J Cancer. 2008; 122(4):742-50.
- Noreen N, Muhammad F, Akhtar B, Azam F, Anwar MI. **Is Cannabidiol a Promising Substance for New Drug Development? A Review of its Potential Therapeutic Applications.** Crit Rev Eukaryot Gene Exp. 2018; 28(1):73-86.
- Opitz BJ, Ostroff ML, Whitman AC. **The Potential Clinical Implications and Importance of Drug Interactions Between Anticancer Agents and Cannabidiol in Patients with Cancer.** J Pharm Pract. 2020; 33(4):506-512.
- Pinto ANV. **A Cannabis sativa L. e as suas aplicações em oncologia - Que futuro?** [Dissertação]. Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.
- Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, *et al.* **Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications.** Pharmacol Ther. 2017; 175:133-150.
- Rabow MW, Petzel MQB, Adkins SH. **Symptom Management and Palliative Care in Pancreatic Cancer.** Cancer J. 2017; 23(6):362-373.
- Rawla P, Sunkarab T, Gaduputic V. **Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors.** World J Oncol. 2019; 10(1):10-27.
- Riva G, Pea A, Pilati C, Fiadone G, Lawlor RT, Scarpa A *et al.* **Histo-molecular oncogenesis of pancreatic cancer: From precancerous**

lesions to invasive ductal adenocarcinoma. World J Gastrointest Oncol. 2018; 10(10): 317-327.

Sá, PC. **Cannabinoids as a therapeutical resource [Dissertação].** Universidade de Coimbra, 2016. <http://hdl.handle.net/10316/79481>

Saung MT, Zheng L. **Current Standards of Chemotherapy for Pancreatic Cancer.** Clin Ther. 2017; 39(11):2125-2134.

Shadhu K, Xi C. **Inflammation and pancreatic cancer: An updated review.** Saudi J Gastroenterol. 2019; 25:3-13.

Sharafi G, He H, Nikfarjam M. Potential **Use of Cannabinoids for the Treatment of Pancreatic Cancer.** J Pancreat Cancer. 2019 Jan 25;5(1):1-7.

Simón JRP, Rodríguez BLF. **Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides.** MEDISAN. 2017; 21 (3): 334 - 345.

Springfeld C, Jäger D, Büchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, Neoptolemos JP. **Chemotherapy for pancreatic cancer.** Presse Med. 2019; 48(3):159-174.

Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA *et al.* **FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis.** Lancet Oncol. 2016;17(6):801-810.

Sulcova A. **Pharmacodynamics of cannabinoids.** Arch Pharm Pharma Sci. 2019; 3: 011-018.

Tomko AM, Whynot EG, Ellis LD, Dupré DJ. **Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis.** Cancers (Basel). 2020; 12(7):1985.

Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. **The use of cannabinoids as anticancer agents.** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological

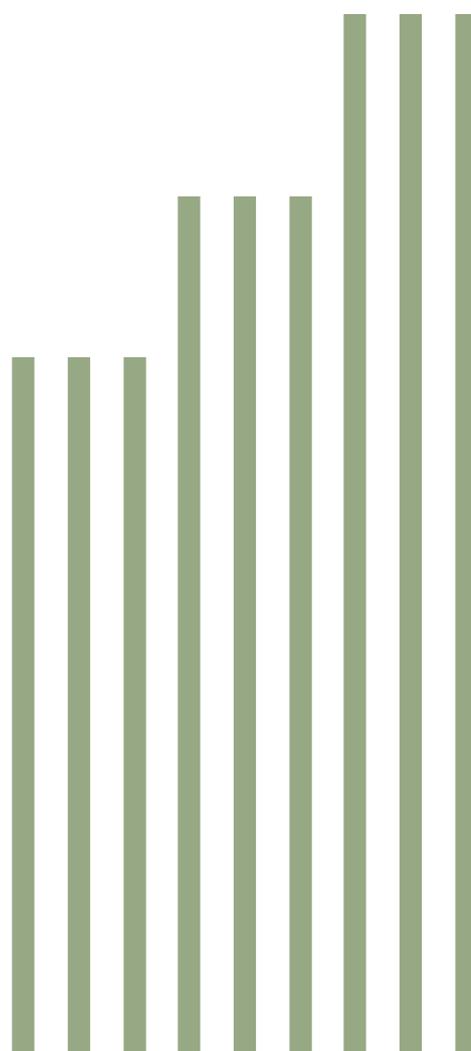
Psychiatry. 2016; 64: 259-266.

Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. **Models of carcinogenesis: an overview.** Carcinogenesis. 2010; 31(10):1703-1709.

Yasmin-Karim S, Moreau M, Mueller R, Sinha N, Dabney R, Herman A *et al.* **Enhancing the Therapeutic Efficacy of Cancer Treatment with Cannabinoids.** Frontiers in Oncology. 2018; 8:14.

Welch DR, Hurst DR. **Defining the Hallmarks of Metastasis.** Cancer Res. 2019; 79 (12): 3011-3027.

World Health Organization. **Cancer** [acesso em 22 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab>



Artigo de Revisão: Acesso aberto



Cremes desodorantes e antitranspirantes: excipientes, ensaios de controle de qualidade e tecnologias de produção

Autores: Isabella Pereira Lima¹; Larissa Cardoso de Sá¹; Rafaela Marques¹; Rafaela Florêncio Baratela¹; Tabata Porcelani Kakazu¹; Leandro Giorgetti^{2,A}

¹Discente do curso de farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

²Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil

Resumo

Desodorantes reduzem o número de microrganismos que causam odores desagradáveis pela ação bactericida, enquanto os antitranspirantes bloqueiam os poros, evitam a passagem do suor e, conseqüentemente, o mau cheiro. As formulações desodorantes e antitranspirantes são compostas de bases específicas em virtude de suas ações e seus excipientes que visam à melhor conformação dos componentes no cosmético. O trabalho tem como propósito analisar formulações desodorantes e antitranspirantes, abordando seus mecanismos de ação na atuação contra o odor axilar, além de apresentar seus benefícios, malefícios, tecnologias de obtenção e ensaios de controle de qualidade, tornando-se útil para comparações e melhores escolhas. O processo de obtenção dessas formulações envolve uma tecnologia de homogeneização a alta pressão, com o intuito de reduzir o tamanho das partículas para promover uma melhor uniformidade e estabilidade da mistura, colaborando na preservação das características organolépticas. Para garantir que as especificações de qualidade desses produtos estejam dentro dos parâmetros técnicos estabelecidos, são realizados testes de viscosidade, pH, estabilidade, densidade, propriedades microbiológicas, teor e produtos de degradação. Assim, pesquisas realizadas em inglês e português, na base de dados Google Scholar, SciELO Brasil e Elsevier, abordam sobre a suas composições a fim de entender como são compostos e possíveis implicações.

^AAutor correspondente

Leandro Giorgetti – E-mail: lggiorgetti@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.118> - Artigo recebido em: 07 de outubro 2020 ; aceito em 20 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Informações do Artigo

Palavras-chave:

Antitranspirantes,
Desodorantes e controle de
qualidade.

Keyword:

Antiperspirants,
Deodorants and quality control.

1. Abstract

Deodorants reduce the number of bacteria that cause body odor whilst the antiperspirants block the pores, prevent the sweat passage and therefore the unpleasant smell. Deodorants and antiperspirants formulations are composed of specific bases due to their action and excipients aiming at the best conformation of the cosmetic components. The proposal of this article is to analyze deodorants and antiperspirants formulations addressing their mechanisms of action against axillary odor as well as presenting their benefits, harms, production technologies and quality control testing, making it useful for comparisons and best choices. The process of obtaining those formulations involves a high-pressure homogenization technology in order to reduce the particles size to promote a better uniformity and stability for the mixture helping to maintain the organoleptic characteristics. To ensure the quality specifications of those products are within the established technical parameters tests of viscosity, pH, stability, density, microbiological properties, content and degradation products are performed. Thus, surveys conducted in English and Portuguese, in the Google Scholar, SciELO Brasil and Elsevier database, address their composition in order to understand how they are composed and their implications.

Introdução

A pele é dividida em epiderme, derme e hipoderme e ajuda a proteger o organismo de agressões externas (1). Na parte mais externa deste tecido, a epiderme, podemos encontrar também os seguintes microrganismos: *Staphylococcus epidermalis*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, entre outros (2). O suor é um mecanismo de termorregulação utilizado pelo corpo humano para manter seu funcionamento normal. Sua composição apresenta elementos

como cálcio, sódio, potássio, magnésio e ferro (3). Pode-se reduzir o odor sudoral proveniente das axilas utilizando produtos desodorantes, que têm como finalidade diminuir a carga microbiana, e por consequência diminuir a decomposição gerada por bactérias. Uma alternativa é o uso de produtos com função antitranspirante, que reduz a secreção de suor pela glândula écrina, o que afetará a produção de secreção pela glândula apócrina. Ambos os produtos têm como objetivo evitar a produção do odor sudoral característico (4,5).

Na formulação de cosméticos, testes qualitativos são essenciais para garantir a qualidade e eficácia do produto. Em formulações semi-sólidas a estabilidade assegura que não haverá desestabilização das fases A/O ou O/A e suas propriedades físico-químicas correspondam com as especificações (6).

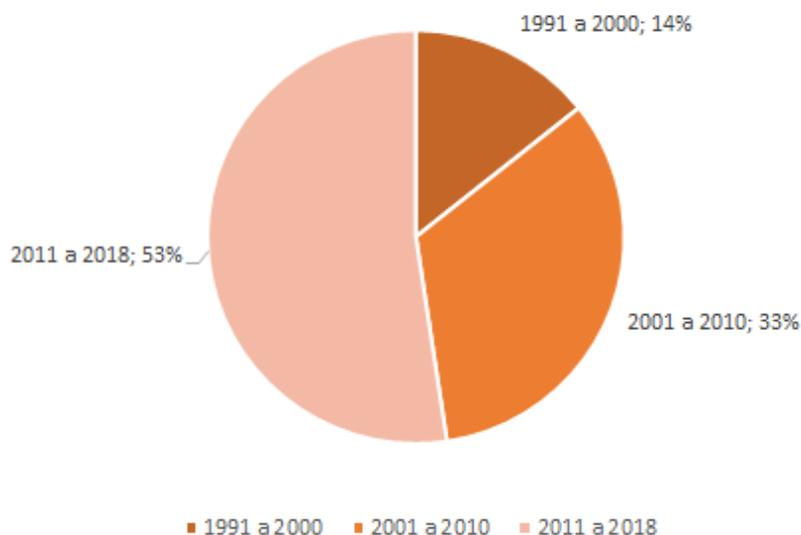
O objetivo deste trabalho é elucidar aspectos farmacotécnicos de desodorantes e antitranspirantes, estabelecer uma relação entre os excipientes comumente utilizados e seu papel no controle do odor ou mesmo suor, além de expor as metodologias usadas no controle de qualidade de acordo com as metodologias da Farmacopéia Brasileira e as exigências regulatórias.

Metodologias

Foi realizada uma revisão de literatura com a base de dados do SciELO Brasil, Elsevier e Google Scholar; Para melhor localização dos artigos, foram utilizadas os seguintes termos em inglês: *deodorant; antiperspirant; quality control; apocrine and eccrine glands; excipient; breast cancer; microbiota; sweat odors; fitment; skin health; olfactory induced emotion*, termos também pesquisados em português.

Os critérios para a seleção dos artigos encontrados nessa revisão foram, em ordem: textos escritos em inglês que apresentavam as formulações, excipientes, bases fixas e ensaios baseados no controle de qualidade; pesquisas sobre a pele (microbiota, glândulas, bactérias); tecnologia de obtenção e/ou produção, alumínio e seus riscos. A partir destes artigos selecionados em inglês, caso não fossem encontrados trabalhos que atendessem aos critérios da pesquisa, foram usadas as palavras chaves citadas acima em português, sendo analisados 42 artigos entre os anos apresentados no Gráfico 1, abaixo:

Gráfico 1: Ano de publicação dos artigos utilizados na construção deste trabalho.



Fonte: Elaborado pelos autores com base nas referências utilizadas. 2020.

Revisão

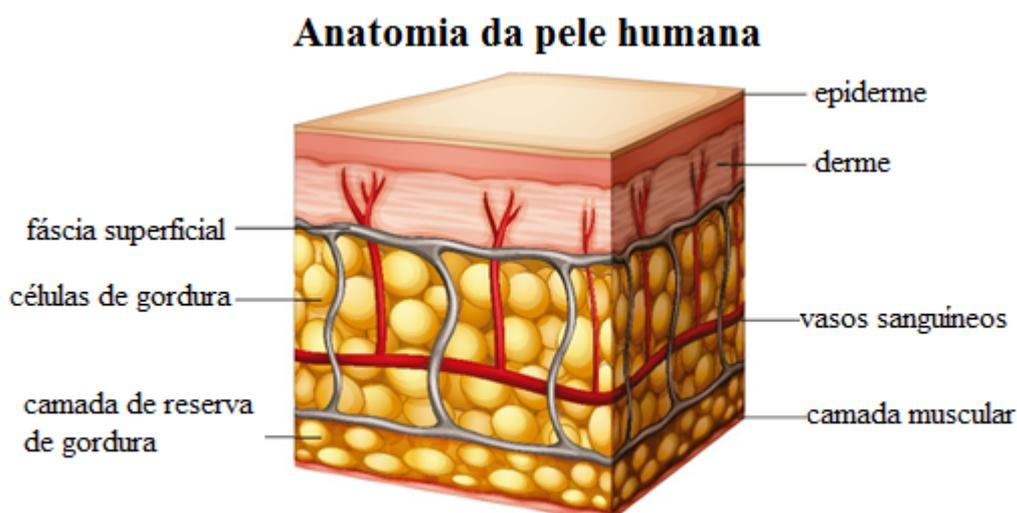
A pele é protegida por uma microbiota, composta também por bactérias como *Staphylococcus epidermalis*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* e entre outros (2). É pelas glândulas sudoríparas da pele que o suor é produzido levando ao processo de transpiração, processo que faz parte da termorregulação (3). No entanto, o odor desagradável decorrente deste processo pode ser devido ao aumento de bactérias e conseqüentemente de seus processos metabólicos (7). Desodorantes têm como objetivo diminuir a proliferação microbiana

e conseqüentemente o odor, levando em consideração a causa do mau cheiro apresentado. Em relação aos antitranspirantes, os desodorantes não dão espaço para o crescimento aumento de Actinobactéria e Firmicutes analisadas no trabalho do grupo do professor Nico Boon (8). Os antitranspirantes reduzem a secreção de suor pela glândula écrina, levando a diminuição da produção de secreção pela glândula apócrina. Ambos os produtos têm como objetivo evitar a produção do odor sudoral característico (4,5).

Pele e glândulas sudoríparas

A pele é um órgão que atua também como barreira. Ela contém em suas estruturas a epiderme, derme e um tecido adiposo anexo (**Figura 1**). A extensão da epiderme é em grande parte composta por queratinócitos. Na epiderme tem a camada basal, responsável pela multiplicação e migração das células e pela distribuição de nutrientes provenientes da derme. Por sua vez, a derme é formada em sua maioria por fibroblastos e vasos sanguíneos que ajudam a distribuir nutrientes, citocinas e entre outros. Por fim, os adipócitos formam um tecido anexo (1).

Figura 1: Estrutura da pele



Fonte: Shutterstock, adaptada. 2020.

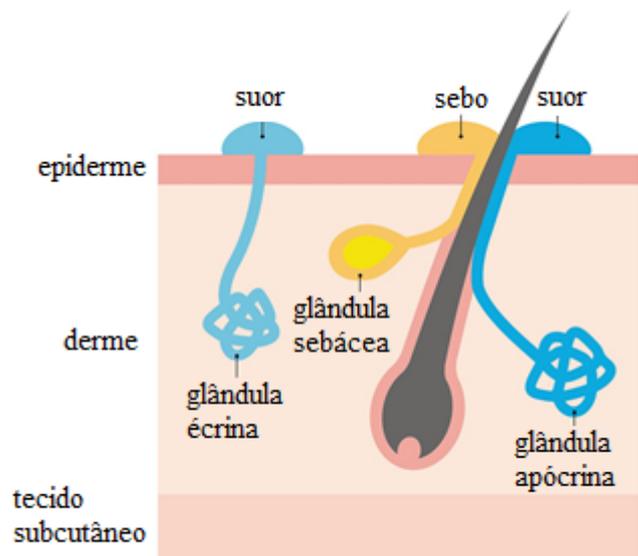
Neste tecido, bem acima da epiderme, podemos encontrar os seguintes microrganismos: *Staphylococcus epidermalis*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* e entre outros (2). Ao longo do tempo foi ensinado como higiênico e correto que se deve diminuir o número de microrganismos na pele para manter a saúde. Alguns estudos já provam que isto não é verdade, uma vez que a microbiota colabora com a homeostase em relação a imunidade da pele (2,9).

É importante ressaltar que o bem estar está muito relacionado com o cheiro, uma vez que a resposta olfatória pode resultar em uma resposta hormonal através do sistema límbico, resultando em uma sensação de bem estar ou mesmo o contrário (10). Produtos derivados do metabolismo de alguns microrganismos presentes na microbiota podem gerar mau cheiro. Em relação a isto, um grupo desenvolveu um interessante trabalho no mapeamento da microbiota das axilas e pontuou aqueles que eram responsáveis pelo odor como por exemplo *Corynebacterium* e *Propionibacterium* (7).

Por sua vez, o suor é um mecanismo de termorregulação utilizado pelo corpo humano a fim de manter suas funções fisiológicas. Sua composição apresenta elementos minerais como cálcio, sódio e ferro (3). As glândulas sudoríparas, responsáveis pela produção do suor, podem ser classificadas em dois tipos: as écrinas e as apócrinas. As unidades sudoríparas écrinas são as responsáveis pela sudorese e termorregulação e encontram-se espalhadas por toda extensão do corpo. Devido ao seu pH ácido e a sua diluição, o suor écrino não gera odor axilar (11).

Já as apócrinas, também chamadas de odoríferas, localizam-se principalmente nas axilas e nas mamas e, diferente das écrinas, não estão relacionadas ao mecanismo de termorregulação. Esse tipo de glândula secreta substâncias como proteínas, carboidratos, lipídios e amônia. Inicialmente sua secreção apresenta-se inodora, porém devido a sua alta quantidade de substâncias orgânicas, o suor apócrino sofre decomposição por bactérias na superfície da pele, adquirindo odor desagradável. A produção de secreções pela glândula apócrina está diretamente relacionada com a secreção excessiva de suor pela écrina, ou seja, o suor excessivo está relacionado à produção de odores desagradáveis na axila (4; 12).

Figura 2: representação das glândulas apócrina e écrina.



Fonte: Shutterstock, adaptada. 2020.

As bactérias que estão relacionadas à degradação de secreções na área da axila são as *Corynebacterium* e as *Staphylococcus* (12,13,14).

Pode-se reduzir o odor sudoral proveniente das axilas utilizando produtos desodorantes, que têm como finalidade diminuir a decomposição do suor por microorganismos. Ou, uma alternativa é o uso de produtos com função antitranspirante, que apresenta a função de reduzir a secreção de suor, o que afetará a produção de secreção pela glândula apócrina. Ambos os produtos têm como objetivo evitar a produção do odor sudoral característico. (5).

Desodorantes e antitranspirantes

Desodorantes podem ser constituídos por veículos líquidos, sólidos ou pastosos contendo substâncias como triclosan e diclorofenol que apresentam características bactericidas (5). São produtos capazes de neutralizar os odores desagradáveis do suor através da sua ação bactericida, limitando o crescimento de bactérias na superfície da pele, ou através da diminuição do pH da pele como mostra o estudo de Lukacs (1991), que relaciona a diminuição do pH com a redução das atividades enzimáticas nesta área e com isso a diminuição da decomposição do suor por microorganismos (15). Os antitranspirantes agem limitando a liberação de suor pelas glândulas sudoríparas, evitando os odores desagradáveis provenientes do excesso de suor. São produtos aplicados topicamente, e empregam ativos com características adstringentes como os sais de alumínio (4).

Em relação ao desenvolvimento de desodorantes, a utilização de compostos natural com ação bactericida e antisséptica tem se apresentado como uma alternativa para o tratamento de odor corporal. Extratos e óleos essenciais de espécies vegetais mostraram-se eficientes no controle do crescimento de micro-organismos (16). O óleo essencial da espécie do gênero *Melaleuca A.*, conhecido também por "*Tea Tree*", rica em mono e

sesquiterpenos, se destaca pela comprovada ação antimicrobiana principalmente em bactérias do gênero *Staphylococcus*, que habitam na nossa pele, causando manchas e mal cheiro (17; 18).

Formulação de cremes desodorantes e antitranspirantes

Desodorantes e antitranspirantes possuem moléculas e estruturas moderadamente grandes, insolúveis e envolvidas em um composto com água, portanto são compreendidos em uma forma denominada emulsão. A forma *roll-on* possui água em maior quantidade em relação aos componentes, sendo classificada como uma emulsão O/A, em que gotículas de óleo estão dispersas em água. Além de água, possuem componentes hidrofóbicos que são óleo mineral, lanolina, álcool cetílico. Este álcool será co-emulsificante colaborando para que o álcool e lanolina, que é obtido através da lanolina e menos alergênico à pele, e o PEG40 sejam agentes emulsificantes garantindo a uniformidade da emulsão, contando também com os excipientes (19).

Os excipientes nas formulações desempenham funções como completar o volume exigido em uma formulação, sendo farmacologicamente inativos, servem de veículo para o princípio ativo, estabilidade atuando como conservante

e melhoram características organolépticas (características são perceptíveis ao ser humano como cor, odor, textura e entre outros), o que resulta na adesão ao paciente. De encontro a isso, precisam ser utilizados de maneira correta, pois podem causar efeitos indesejados como irritação e granulações no produto. (20; 21).

Os desodorantes possuem características antissépticas que impedem o desenvolvimento de bactérias que causam odor. Segundo Hernandez, sua base é composta por álcool etílico, derivados de cloro fenol, derivados de ácido cítrico, amônios quaternários e ácidos graxos (22).

A tabela 1, elucida a função de cada componente.

Tabela 1 - Relação base e suas funções em desodorantes

Base	Funções
Álcool etílico	Solubilizante/ Antisséptico
Derivados de cloro fenol	Antisséptico
Derivados de ácido cítrico	Antioxidante/ Correção do pH - formulação
Amônios quaternários	Conservante
Ácidos graxos	Tensoativo

Fonte: Elaborado pelos autores (4, 20, 21, 23). 2020.

Além de possuírem propilenoglicol, glicerina e sorbitol como solubilizantes dos princípios ativos, também apresentam o silicone como excipiente principal. Alguns deles relacionados com suas funções na **Tabela 2**. (4,5)

Tabela 2 - Relação excipientes e suas funções em desodorantes

Excipientes	Funções
Silicone	Viscosidade/ Aplicação uniforme
Propilenoglicol	Umectante/Solubilizante/ Antisséptico
Glicerina	Umectante/Solubilizante/ Antisséptico
Sorbitol	Umectante/Solubilizante/ Antisséptico
Estearato de sódio	Solidificação
Água	Veículo

Fonte: Elaborado pelos autores (4, 5, 24). 2020.

Já os antitranspirantes, também chamados de antiperspirantes, auxiliam na eliminação do odor pela restrição da quantidade de transpiração, evitando o suor (produção fisiológica). Em sua base contém sais de alumínio e/ou zircônio, ácido quaternário de amônio e um hidroxíácido apresentando suas funções que definem suas ações na formulação como apresentado na **tabela 3**, abaixo. (5; 25)

Tabela 3 - Relação base e suas funções em antitranspirantes

Base	Funções
Sais alumínio e/ou zircônio	Bloqueiam as glândulas responsáveis pela excreção
Ácido quaternário de amônio	Conservante
Hidroxíácido	Emoliente
Taninos	Adstringente

Fonte: Elaborado pelos autores. 2020.

Além de sais adstringentes como taninos, alúmen, também possuem excipientes importantes para a formulação, exemplificados na **tabela 4**. (5; 25).

Tabela 4 - Relação excipientes e suas funções em antitranspirantes.

Excipientes	Funções
Silicone	Viscosidade/ Aplicação uniforme
Propilenoglicol	Umectante/Solubilizante/ Antiséptico
Glicerina	Umectante/Solubilizante/ Antiséptico
Polawax	Cera auto emulsificante
Água	Veículo

Fonte: Elaborada pelos autores (4, 5, 23, 24, 25).

Vale ressaltar que a utilização dos sais de alumínio nas formulações antitranspirantes vem sendo revista pois alguns artigos trazem seus riscos relacionados ao Alzheimer, neurodegeneração (relacionado a idade) e câncer de mama. No câncer de mama, os sais de alumínio são absorvidos pela pele e excretados normalmente pela urina. Quando utilizado por muito tempo, mostra-se um efeito acumulativo, quantidade observada nas amostras de tecidos do câncer. Já ao Alzheimer

e a neurodegeneração, além do acúmulo de alumínio provido da nossa alimentação e água, o contato diário com o antitranspirante pode levar a exposição e aumento dos níveis desse composto causando atividade inflamatória no sistema nervoso. Desta forma é de suma importância revisar e analisar benefícios e malefícios de um composto para sua possível troca na formulação (26, 27, 28; 29).

Em ambos os produtos, o excipiente utilizado como conservante precisa estar presente na

formulação respeitando as normas exigidas pela ANVISA que junto ao Ministério de Saúde em 2012, publicou a RDC N° 29, onde consta uma lista de conservantes permitidos em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. O único conservante listado para utilização em desodorantes e/ou antitranspirante foi o lodopropinil-butilcarbamato, com a quantidade permitida na formulação de 0,0075% em desodorantes/ antitranspirantes. (30).

Ademais, na RDC N° 48, contém uma lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, sendo assim, importante se atentar nos ensaios de controle de qualidade, formulações, interações entre componentes para uma boa elaboração do produto. (31).

Ensaio de controle de qualidade para cremes desodorantes e antitranspirantes

Quando são estabelecidas as características de uma formulação e suas propriedades, são realizados testes corriqueiros de controle de qualidade para assegurar aspectos que não só garantem estabilidade do ponto de vista industrial, como também aspectos que são subjetivos para o consumidor e para o próprio formulador do produto (32).

Estes testes concentram-se em analisar e juntar dados qualitativos em um mesmo estudo que podem ser seguidos na metodologia estipulada pela ANVISA (2012) no Guia de Qualidade de Produtos Cosméticos (33). Para a determinação de viscosidade pode ser usado um viscosímetro com *spindle*, velocidade e temperatura adequados para cada formulação

cosmética. No teste de pH a amostra deve ser dispersa em água destilada com auxílio de agitador magnético e então determinar o pH da mistura com o eletrodo apropriado. Para a avaliação da densidade de cosméticos Semi-sólidos é utilizado picnômetro de metal e calculado o valor da densidade realizando três pesagens: Picnômetro vazio, com água destilada e em seguida com a amostra (34). Na tabela 5, seguem exemplificados os principais testes e suas funções em uma formulação desodorante e antitranspirante.

As emulsões são termodinamicamente instáveis (metaestáveis) devido a elevada tensão interfacial entre as fases da formulação. A sua estabilidade é de suma importância prática e depende de muitas variáveis externas, o que demanda então muitos testes e ensaios para comprovação dela. (6). Os estudos para determinação da estabilidade podem ser observados desde a pré-formulação, descrita como a etapa em que são selecionadas de forma adequada os componentes da formulação, concentrações e condições de processo de fabricação. Nesse estágio também é avaliado a característica da embalagem (vidro, plástico claro, âmbar ou opaco), que é de suma importância para estabilidade química do produto assim como a determinação de vida útil (*shelf life*). A *shelf life* pode ser identificada como o momento que é avaliado o período em que o produto de composição conhecida é capaz de conservar as suas propriedades físicas, químicas, toxicológicas, microbiológicas e as funcionalidades determinadas para a formulação (36).

Tabela 5 - Testes do controle de qualidade e sua função na qualidade do produto

Testes	Função
Odor	Propriedades organolépticas
Cor	Propriedades organolépticas
Aspecto	Propriedades organolépticas
Densidade	Estabilidade, espalhabilidade e absorção da formulação
pH	Garantir pH próximo ao da pele evitando irritações e reduzir colonização bacteriana
Viscosidade	Propriedades organolépticas e espalhabilidade
Análises microbiológicas	Confirmar a ausência de microrganismos ou verificar o limite máximo permitido por lei
Teste de centrifuga	Estabilidade da Formulação

Fonte: Elaborado pelos autores (32, 34, 35). 2020.

Segundo Akhtar N, et al., (2011) a desestabilização de uma emulsão é fortemente influenciada pelas condições ambientais, tais como pH e temperatura (37). Mudanças significativas na temperatura de uma emulsão podem influenciar na tensão superficial, alterando viscosidade, natureza dos surfactantes e na agitação térmica das moléculas da formulação (38).

O contato da pele com grande variedade de agentes externos é um dos principais fatores de alteração do pH (39). O pH da pele humana tem variação de 4,0 e 6,0, enquanto algumas áreas

específicas do corpo como a axila possuem um pH mais elevado de aproximadamente 5,99 para mulheres e 5,84 para homens. Formulações destinadas a aplicação cutânea devem possuir um pH próximo a estes valores (40). Estudos realizados mostram que formulações desodorantes com valores de pH entre a faixa de 5,5 tendem a ter uma intensidade de mau odor significativamente mais baixa. Isso pode ser atribuído ao pH mais baixo ser um ambiente favorável para o crescimento de bactérias (15).

Tecnologia de obtenção de cremes desodorantes, antitranspirantes e embalagem.

Homogeneizador de alta pressão

O processo de homogeneização a alta pressão consiste em pressurizar um fluido por meio de um sistema de válvulas para um canal mais estreito em alta velocidade (41). Ao sair da cavidade estreita, ocorre uma depressurização e elevada tensão de cisalhamento promovida pelo choque mecânico, ocasionando o rompimento das partículas que facilita na homogeneização da emulsão e melhora as propriedades organolépticas (42).

Embalagem *Roll-on*

O mecanismo de embalagem e aplicação em modelo *roll-on* compreende em um recipiente na forma de tubo com um componente denominado de *fitment*, o qual de um lado encaixa a bola esférica e do outro é detido no recipiente, além de possuir maleabilidade suficiente para reter a esfera e não permitir que a mesma desprenda-se durante o uso. Essa está estruturada de forma móvel, assim o fluido no recipiente alcança a parte interna da esfera e é carregado para o exterior através do espaço suficiente entre a bola aplicadora e o *fitment*, por meio da inversão da embalagem e rolamento da esfera sobre a área aplicada. Além disso, a embalagem possui uma tampa removível para formar o sistema de fecho do produto. O recipiente é composto por um polipropileno rígido, um Acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), ou polietileno de alta densidade. A esfera é produzida a partir de um material consistente, como polietileno, e o *fitment* é obtido através de material mais flexível, sendo utilizado polietileno linear de baixa densidade - LLDPE (43).

A aplicação é feita por meio de contato direto com a pele, com auxílio de uma esfera que fica no topo do recipiente através de movimentos circulares que ajudará espalhar o produto (19).

Figura 3: Estrutura da embalagem tipo *Roll-on*



Fonte: Shutterstock, adaptada. 2020.

Conclusão

O presente estudo discute as principais diferenças entre desodorantes e antitranspirantes, abordando seus mecanismos de ação, excipientes, ensaios de controle de qualidade e tecnologias de produção. Como descrito no trabalho, desodorantes são capazes de neutralizar odores desagradáveis através da sua ação bactericida, já os antitranspirantes limitam a liberação de suor pelas glândulas sudoríparas. Os principais ensaios para este tipo de formulação incluem viscosidade, pH e aspecto, utilizados a fim de garantir estabilidade do ponto de vista industrial. Além disso, foi constatado que a tecnologia para produção dessas formulações engloba aquelas tradicionais para semi-sólidos, como a utilização do homogenizador de alta pressão. Em relação às embalagens, a pesquisa foi limitada devido a escassez de informações sobre o assunto. Do exposto conclui-se que apesar de distintos mecanismos de ações e excipientes, desodorantes e antitranspirantes apresentam ensaios de controle de qualidade similares, seguindo os mesmos princípios de formulações semi-sólidas.

Referências

1. Powell J. Skin Physiology. **Woman's Health Medicine**. 2006;3(3):130–133.
2. Cogen AL, Nizet Ve GALLORL. **Skin microbiota: a source of disease or defence?** British Journal of Dermatology. 2008;158(3):442–455.
3. Ferreira FG, Fassarella M, Costa NMB, Santana AMC e Marins JCB. **Perda eletrolítica de cálcio, magnésio e ferro no suor durante corrida em esteira**. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2017;23(1):31-36.
4. Vilacian C, Camargo L e Silva D. **Avaliação das formulações dos desodorantes e antitranspirantes. Bauneário Camboriú: Universidade do Vale do Itajaí, 2010. Trabalho de conclusão de curso em Cosmetologia e Estética.**
5. Ferrari Ariel Gustavo, Vicente Letícia Libanio, Poloni Marcela Aparecida, Barbisan Juliana, Menin Silvia Elisa Acedo, Tescarollo Iara Lúcia. **Proposta de fórmula vegetal para desodorante líquido**. Interfac EHS. 2015; 10(2):124-135. Disponível em: <http://www.sp.senac.br/blogs/InterfacEHS/wp-content/uploads/2015/12/146_InterfacEHS_artigo_revisado.pdf> Acesso em: 25 maio 2020.
6. Bibette J, Morse DC, Witten OTA e Weitz DA. **Stability Criteria for Emulsions**. Physical Review Letters. 1992;69(16):2439-2442.
7. Troccaz M, Gaia N, Beccucci S, Scherenzel J, Cayeux I, Starckenmann C. et al. **Mapping axillary microbiota responsible for body odours using a culture-independent approach**. Microbiome. 2015; 3:3.
8. Callewaert C, Hutapea P, Van de Wiele T e Boon N. **Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community**. Archives of Dermatological Research. 2014; 306:701–710 <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1487-1>.
9. Stanford JA e Gallo RL. **Functions of the skin microbiota in health and disease**. Seminars in Immunology. 2013; 25:370–377.
10. Habela U, Kocha K, Paulya K, Kellermann T, Reskea M, Backesa V et al. **The influence of olfactory-induced negative emotion on verbal working memory: Individual differences in neurobehavioral findings**. Brain Research. 2007; 1152:158-170.
11. Nascimento LP, Raffin RP e Gueterres SS. **Aspectos atuais sobre a segurança no uso de produtos antiperspirantes contendo derivados de alumínio**. Infarma. 2004; 16(7-8):66-72.
12. Katakota A. **Tratamento cirúrgico da bromidrose**. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica. 2017;32(3):377-382
13. Costa, F. **Estudo da microbiota bacteriana axilar de voluntários residentes na cidade de Goiânia-GO**. Revista Eletrônica de Farmacia. 2005; 2(2):56 -59.
14. Redel H. **Quantitation and Composition of Cutaneous Microbiota in Diabetic and Nondiabetic Men**. The Journal of Infectious Diseases. 2013; 207(7):1105–1114.
15. Lukacs A, Korting HC, Braun-Falco O, Stanzl K: **Efficacy of a deodorant and its components: Triethylcitrate and perfume**. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 1991; 42:159–166.
16. Saviotto A. **Estudo da atividade antibacteriana in vitro de ativos desodorantes em solução hidroalcoólica**. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro, 2013. Trabalho de conclusão de curso em Ciências Biológicas.

17. Carson CF, Mee BJ e Riley TV. **Mechanism of Action of Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil on Staphylococcus aureus Determined by Time-Kill, Lysis, Leakage, and Salt Tolerance Assays and Electron Microscopy.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002, 46(6):1914-1920.
18. Monteiro MHDA, De Macedo HW, Junior AdS e Paumagartten FJR. **Óleos essenciais terapêuticos obtidos de espécies de Melaleuca L. (Myrtaceae Juss).** Revista Fitos. 2013;8(1):19-32.
19. Almeida L. **A higiene pessoal na contextualização do ensino de química.** Campinas: UNICAMP, 2018. Dissertação de mestrado em Química Inorgânica.
20. Ferreira AO. **Guia Prático da Farmácia Magistral**, v. 1. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2008.
21. Ferreira AO e Brandão M. **Guia Prático da Farmácia Magistral**, v. 2. 3. ed.. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2008.
22. Hernandez M, Madeleine M e Fresnel M. **Manual de Cosmetologia.** 1999; 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.
23. Galembeck F e Csordas Y. **Cosméticos: A química da beleza.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2009; 1:1-38.
24. Pereira LGF. **Cosméticos e formulações.** 1. ed. São Paulo: Clube dos Autores; 2014.
25. Mattai Jairajh, Tang Xiaozhong, Holerca Marian, Kilpatrick-Liverman LaTonya, inventors; **Colgate-Palmolive Company, assignee.** Antiperspirant compositions. United States patent US 2007/0110687. 2007 May 17.
26. Parente LML, Carneiro LM, Tresvenzol LMF, Makishi GFC e Gardin NE. **Câncer de mama e cosméticos.** Arte Médica Ampliada. 2015;35(1):20-3.
27. Excley C. **Does antiperspirant use increase the risk of aluminium-related disease, including Alzheimer's disease?** Trends in Molecular Medicine. 1998;4(3):107-109. [https://doi.org/10.1016/S1357-4310\(98\)01209-X](https://doi.org/10.1016/S1357-4310(98)01209-X).
28. Excley C, House ER. **Aluminium in the human brain.** Chemical Monthly. 2011; 142:357-363. <https://doi.org/10.1007/s00706-010-0417-y>.
29. Bondy SC. **Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration.** Neurotoxicology. 2016; 52:222-229 <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.002>.
30. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC N° 29, de 1 de Junho de 2012.** <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0029_01_06_2012.html>
31. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 48, de 16 de Março de 2006.** <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0048_17_03_2006.html>
32. Ansel HC, Popovich NG e Loyd VO. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos.** 6ª ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. Acesso em: 27 junho 2020.
33. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos.** -- 2. ed. -- Brasília: ANVISA, 2012. 61 p.; (Série Qualidade em Cosméticos; v. 2).
34. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos.** 2. ed. 120 p. Brasília, 2008. Acesso em: 12 set. 2020

35. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas. **Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Análises físico-químicos e microbiológicas.** Rio de Janeiro, junho 2012. Disponível em: <http://www.respostatecnica.org.br/dossie-tecnico/downloadsDT/NjExMw==>. Acesso em: 20 set. 2020.
36. D' Leon LFP. **Estudo de estabilidade de produtos cosméticos.** Cosmetic & Toiletries. 2001;13(4):54 – 62.
37. Akhtar N, Khan BA, Khan MS, Mahmood T, Khan HMS, Iqbal M et al. **Formulation Development and Moisturising Effects of a Topical Cream of Aloe vera Extract.** World Academy of Science, Engineering and Technology. 2011; 51:172-179.
38. Alzomor AK, Moharram AS e Al Absi NM. **Formulation and evaluation of potash alum as deodorant lotion and after shaving astringent as cream and gel.** International Current Pharmaceutical Journal. 2014;3(2):228-233. <https://doi.org/10.3329/icpj.v3i2.17512>
39. Schmid-Wendtner M-H, Korting HC. **pH and Skin Care.** Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2007.
40. Stenzaly-Achttert S, Scheuermann A, Schreiber J, Diec KH, Rippke F e Bielfeldt S. **Axillary pH and influence of deodorants.** Skin Research and Technology. 2000;6(2) 8:7-91
41. Pinho CRG, Franchi MA, Augusto PED e Cristianini M. **Avaliação do escoamento de leite desnatado durante homogeneização a alta pressão (HAP) por meio de fluidodinâmica computacional (CFD).** Brazilian Journal of Food Technology. 2011;14(3):232-240. <http://dx.doi.org/10.4260/bjft2011140300028>.
42. Souza JRF. **Homogeneizadores de alta pressão e dispersão na produção de emulsões.** 2018. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.
43. Steinhagen Ingolf, Hackmann Bernd, inventors; Weener Plastik GmbH & Co., assignee. **Packaging system and roller receiving device for a packaging system for fluids.** US patent 8,221,018 B2. 2012 Jul 17.

Review Article: Open Access

***Cinnamomum verum* (true cinnamon) leaf essential oil as an effective therapeutic alternative against oral and non-oral biofilm infections: A brief review.**

Authors: Gayan Kanchana Wijesinghe^{1,A}, Simone Busato de Feiria¹, Thaís Rossini de Oliveira¹, Flavia Camila Maia¹, Felipe Joia¹, Janaina Priscila Barbosa¹, Giovana Cláudia Boni¹, José Francisco Höfling¹

¹ Piracicaba Dental School, State University of Campinas, Brazil.

Abstract

Medicinal plants play a major role as an alternative therapeutic agents for various disease conditions including cardiac and hepatic diseases, microbial infections and non-communicable disease such as diabetes mellitus. With the excessive use of synthetic antimicrobial drugs, microorganisms become more virulent and resistant to available antimicrobial therapeutic agents. Further, the majority (around 60%-80%) of human microbial infections are biofilm associated infections and various resistance mechanisms of biofilms make it more difficult to eradicate or treat biofilms using available antimicrobial therapeutics. Biofilm structure acts as a physical barrier and prevent penetration of antimicrobial agents towards the biofilm core. Currently, scientists pay their attention to invent novel effective antimicrobial agents with less side effects for these biofilm infections. Phytochemicals have identified as a potential alternative antimicrobial strategy in biofilm control and eradication. *Cinnamomum verum* is a native Sri Lankan medicinal plant that has been widely used as a culinary spice, exhibits many medicinal benefits especially activity against microbial infectious diseases. Essential oils extracted from leaf and bark of *C. verum* have been used as a safe and effective antimicrobial agents against various infections for centuries. This review analyses the available scientific literature evidences on appositeness of true cinnamon leaf essential oil as an alternative antimicrobial strategy to control microbial biofilm infections with medical importance.

Keywords: *Cinnamomum verum*, Leaf Essential Oil, Biofilms, Infections, Natural antimicrobial agent

^ACorresponding author:

Gayan Kanchana Wijesinghe – E-mail: gkwijesinghe1989@gmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-9110>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.119> - Article received on: October 15, 2020; accepted October 23, 2020; published in November 2020 in Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 3, N.3, Online, ISSN: 2595-0584 – www.bjns.com.br. All authors contributed equally to the article. The authors declare no conflict of interest This is an open access article under the CC - BY license: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Medicinal plants

Anti-microbial resistance is an emerging problem in health care facilities in modern world [1]. Resistance of organisms against available antimicrobials has become a major problem, especially when it comes to infections in immunocompromised patients. Such resistance has resulted in a dramatic increase in the incidence of systemic and opportunistic microbial infections and mortality, which leads to an increasing need for the development of effective new antimicrobial therapeutic drugs. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), a common causative agent of nosocomial infections, and which is exhibiting a resistance to vancomycin [2], *Pseudomonas aeruginosa* [3], *Streptococcus pneumoniae*, a common respiratory pathogen [4], *Mycobacterium tuberculosis* [5], causative agent of tuberculosis; and virulent strains of *Escherichia coli* [6] are few examples for bacterial pathogens with multidrug resistance. Azole group antifungal drugs are widely used as a treatment of Candidiasis since they cause few side effects in human body. Resistance to azoles arises during long-term exposure to the drug as well as low-level prophylactic treatment regimens [7].

Due to this increasing multiresistance of etiological agents, many scientists pay their attention to develop new antimicrobial remedies to combat these microorganisms based on medicinal plants derivatives with less side effects, lower toxicity and decreased development of microbial resistance [8].

Though plants have provided western medicine with an abundance of medicines and

treatments for a variety of infections, species used in traditional medicines continue to be reliable sources for the discovery of useful antimicrobial compounds. As a result, hundreds of plants worldwide are used in traditional medicine as treatments for bacterial and fungal infections. But, among these vast range of plants, very few of these have subjected to *in vitro* screening [9].

Further, natural herbal antimicrobial products are not necessarily safer than synthetic antibiotics, some patients prefer to use herbal medicines due to various reasons. Thus, healthcare professionals should be aware on the available evidence for herbal antibiotics in order to ensure safe and effective use of those herbal medicines [10].

Cinnamon species

There are different types of Cinnamon species all over the world. Among them, true cinnamon/ ceylon cinnamon/ *Cinnamomum verum* is native to Sri Lanka and belongs to the family Lauraceae.

C. cassia (Chinese Cinnamon), *C. burmannii* (Indonesian cinnamon), *C. loureiroi* (Vietnamese cinnamon) and *C. citriodorum* (Malabar cinnamon) are other major cinnamon species spread in various regions of the world [11].

The main two varieties of cinnamon are Ceylon or true cinnamon (*Cinnamomum verum*) and cassia (*Cinnamomum cassia*). *C. verum* is a native Sri Lankan plant and can be also found in tropical

Asia [12] and exotic to several African countries, such as Comoros, Ghana, Madagascar, Nigeria, Seychelles, Tanzania, and Uganda.

Though all of them belongs to same genus, *Cinnamomum*, they are exhibiting different physical and chemical properties.

The cinnamon tree (*C. verum*) grows in moist well-drained soils and rarely reaches more than

15 meters in height. The thick simple leaves have smooth margins and are usually oval; the veins are prominent and roughly parallel to each other. Young leaves are red/pink and mature to a deep green. The small bisexual flowers are greenish to yellow, with characteristic aroma and are borne in clusters.

True Cinnamon/ Ceylon Cinnamon/ *Cinnamomum verum*.

Other than culinary uses, in Ayurveda medicine, Cinnamon is considered a remedy for various disease conditions including respiratory, gastro-intestinal, endocrinal and gynecological ailments [13, 14]. Almost every part of the cinnamon tree, specially the bark and leaves have some medicinal or culinary use. The essential oils obtained from barks and leaves, vary significantly in chemical composition, which suggests that they might vary in their pharmacological effects as well [15].

Chemical composition

Cinnamon oil is extracted by leaves or bark of Cinnamon tree. Based on the part of the tree used for extraction, chemical composition of the extracted oil is vastly varying. Both cinnamon leaf and bark essential oils contain cinnamaldehyde and Eugenol as their key constituents but the leaf oil has higher levels of eugenol, and the bark oil has higher levels of cinnamaldehyde. Both contain trace amounts of 43 other chemical compounds including bicyclogermacrene, α -phellanderene, β -caryophyllene, aromadendrene, p-cymene α -copaene, α -amorphene and 1,8-cineole [16,17, 18].

Oral microbiota

The oral cavity is considered a complex ecosystem with different ecological conditions, distribution of nutrients and different atmospheres, which confers different habitats to the oral microorganisms colonizing it. The resident microbiota of the oral cavity is diverse and can harbor many species of bacteria, mycoplasmas, fungi and viruses. However, both resident and transient colonizers may undergo variations depending on the individual's diet,

immune conditions, saliva flow, treatments with antibiotic therapy, as well as dental treatments [19]. Due to the polymicrobial character of the oral ecosystem, local infections are usually caused by different types of microorganisms and even the interaction of more than one species, such as dental caries, periodontal disease and other fungal infections [20, 21]. Among these oral colonizers, *Streptococcus spp.* are found in both mucous membranes

and dental biofilms. These include: *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* [22]. The dental biofilm is a complex, polymicrobial structure that favors the survival of microorganisms that contribute, due to its relation of mutualism, allowing the expression of genes in order to favor communication between them, the evasion of the immune system, as well as the production of a specialized habitat for each microorganism present [22].

Biofilm formation

Biofilms are surface attached microbial communities. These communities are embedded in an extracellular matrix with host origin or microbial origin [23, 24]. These biofilms can be either monospecies biofilms which involve one microbial species or multi-species/polymicrobial biofilms. The vast majority of human microbiota exist as multispecies biofilms [25]. Biofilm formation is a complex and dynamic process and it considered to occur in four main stages. First the microbial cell adhere to the biotic or abiotic surface (initial attachment). As soon as planktonic microbial cells attach to a surface, there is a rapid alteration in the gene expression responsible for exo-polysaccharide (EPS)/extracellular polymeric substances production and maturation [26]. Then the attached microorganisms undergo irreversible attachment and form microcolonies on attached surfaces followed by biofilm maturation and dispersion of microbial cells which may then further colonize new areas [23, 27]. Even though the basic structure and development of microbial biofilms were well studied, the exact underlying processes of the transition of pathogenic microorganisms from planktonic to surface attached biofilm cells is still not well defined [27]. Importantly, sessile

and planktonic microorganisms display distinct characteristics between these two states.

On the other hand, oral biofilm formation slightly differ from the formation process of other non-oral biofilm. Pellicles are formed on oral surfaces by adsorbing salivary proteins and glycoproteins. This surface conditioning film is termed the acquired enamel pellicle. The major components of pellicle are salivary glycoproteins, phosphor proteins, lipids and other host molecules. After the pellicle formation, reversibly attached acidogenic micro-organisms including *Streptococcus mutans* [28] undergo adhesin-receptor mediated stronger irreversible attachment within a short period of time. Oral bacteria generally possess more than one type of adhesin molecules on their surface and can participate in multiple interactions both with host surface molecules and similar receptors on other microorganisms. The dental biofilm pioneer species modify local ecological conditions and further promotes colonization by other species that may lead to diseases, such as caries and periodontal diseases [29]. Among these secondary colonizers, *Candida* species is considered as a major contributor.

Biofilm infections

Available statistics reveal that the majority (60-80%) of human infectious diseases including chronic wound infections, endocarditis, cystic fibrosis, dental caries, periodontitis, oral thrush [30], rhinosinusitis, osteomyelitis, meningitis, renal infections, and medical device related infections including infections in contact lenses, mechanical heart valves, central venous and urinary catheters, peritoneal dialysis catheters, pacemakers and prosthetic joints. [26, 31] are biofilm associated infections.

These biofilms producing microbial species are more resistant to routine antibiotics and host defense mechanisms, which enables microorganisms to survive in harsh conditions *in-vivo*. The difficulty in treating and controlling biofilm associated infections causes the prolonged hospitalization, reduction of the efficacy of antimicrobial therapies as well as poor recovery of the patients and even deaths with systemic infections.

Biofilms and their resistance

The resistance of biofilms to antimicrobial agents is often attributed to the failure of these agents to penetrate the biofilm matrix. Drug access into the biofilms is also assisted by the presence of water channels in the biofilm structure. Nevertheless, biofilm extracellular matrix components could reduce access to such an extent that cells lying deep within a biofilm escape exposure. This would occur through adsorption or neutralization of antimicrobial agent and would depend on the thickness of the biofilm and on the chemical nature of both the antimicrobial agent and the extracellular matrix material. For example, fluoroquinolones penetrate *P. aeruginosa* biofilms readily, whereas penetration by positively charged aminoglycosides is decreased. Similarly, fluconazole penetrates single-species *Candida* biofilms more rapidly than flucytosine. Further, rates of drug diffusion through biofilms of *Candida glabrata* or *Candida krusei* are faster than those through biofilms

of *Candida parapsilosis* or *Candida tropicalis*, while diffusion of antimicrobial drugs through mixed-species biofilms of *C. albicans* and *S. epidermidis* is significantly slow [32, 33]. Since biofilms exhibit greater resistance to antimicrobials compared to suspension grown planktonic cells [34], different types of strategies are used in control and treatment of biofilm infections. Traditional methods of biofilm removal include mechanical removal of oral biofilms or the use of synthetic and natural antimicrobial agents [35]. Due to lack of availability, harmful side effects and polymicrobial resistance, many studies were conducted by many scientists to find new effective alternative antimicrobial strategies in order to control these biofilm infections. As a result of those studies, many plants and phytochemicals were identified as a potential anti-biofilm remedies [9].

Cinnamon oil as an antimicrobial agent

Essential oils are mixtures of various chemical compounds originating from the secondary metabolism of plant species, constituting a rich source of biologically active compounds. Thus, the novel antifungal drug discovery based on natural herbal products is exhibiting a great success [36].

Some published evidence revealed the potential antimicrobial activity of essential oils extracted from Cinnamon plant. For example, Nir *et al.* in 2000 investigated the effect of cinnamon extract (Chinese cinnamon/*Cinnamomum cassia*) against *Helicobacter pylori*, Azzouz *et al.*, (1982) showed the effect of Chinese cinnamon against seven mycotoxigenic molds *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. ochraceus*, *Penicillium spp.* M46, *P. roqueforti*, *P. patulum*, and *P. citrinum* and observed growth inhibition of those molds [37, 38].

Similarly Suksrikarm (1987) reported the antimicrobial activity of Cinnamon oil against many microbial species including *Lactobacillus spp.*, *Bacillus thermoacidurans*, *Salmonella spp.*, *Corynebacterium michiganense*, *Pseudomonas striafaciens*, *Clostridium botulinum*, *Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cunninghamella spp.*, *Fusarium spp.*, *Mucor spp.*, and *Penicillium spp.* [39]

Further, Singh *et al.*, (2007) showed the antifungal effect of Cinnamon oil against pathogenic fungi, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus terreus*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium graminearum*, *Penicillium citrinum* and *Penicillium viridicatum* [16].

Anti-Bacterial activity of Cinnamon oil

against major oral pathogens in caries and periodontal diseases, *Streptococcus mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* was studied by Zainal-Abidin Z. *et al.*, (2013). According to authors, cinnamaldehyde was the major component of cinnamon oil (82.5% in relative amount) and cinnamon oil showed antibacterial activity against the tested bacteria (MIC 0.21 - 0.63 mg/mL and 0.8 – 0.15 mg/mL respectively). Importantly, they observed cell membrane changes following 2h exposure to the *C. verum* oil. This finding suggested cinnamon bark oil as a potential therapeutic agent in preventing bacterial-related oral diseases [40].

Oral microbial biofilms are causative agent for cariogenic oral plaques and different chemical and physical approaches are employed in controlling of oral biofilms. Among them, effect of *C. verum* essential oil on oral plaques is well documented. Wiwattanarattanabut K. *et al.*, (2017) examined the antimicrobial and anti-plaque effects of *C. verum* bark essential oil using oral biofilm forming *Streptococcus mutans* KPSK2 and clinical strain *Lactobacillus casei*. They observed a significant reduction of established biofilm biomasses with the treatment. According to their findings, the preventive effect of true cinnamon oil was in dose- and exposure time-dependent. Further at least 50% of the biofilm mass was reduced when the biofilm was treated with oil at the MIC for an hour [41].

Filoché *et al.* conducted a study in 2005 on Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate. In their study they used Cinnamon oil as an anti-microbial agent. According to their observations, Cinnamon exhibited the greatest antimicrobial potency (1.25–2.5 mg/ml) against cariogenic *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus plantarum in-vitro* biofilms [42]. Study conducted by Moon *et al.* in 2011 demonstrated a high antibacterial activity of eugenol against some oral bacterial species including *S. gordonii* and *Porphyromonas gingivalis*, moderate antibacterial activity on *S. mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, and *Prevotella* as well as weak antibacterial activity on *S. sobrinus*, *S. sanguinis* and *S. anginosus* etc [43].

Mode of antimicrobial action of true Cinnamon leaf oil

Phenolic compound eugenol belongs to the group of phenylpropanes is the major active component of *C. verum* leaf EO which is responsible for its bioactivity. There are few hypotheses developed by various scientists to explain the mode of antimicrobial action of eugenol. Schmidt *et al.* in 2007 researched on the anti-*Candida* activity of *C. verum* leaf oil and according to them, the antifungal activity is caused by cytochrome P-450 mediated conversion of eugenol into quinone methide. This cytotoxic Quinone methide deplete the levels of intracellular glutathione (GSH) and react with cellular macromolecular components which cause eventual cell apoptosis [44]. Linalool is another component of *C. verum*

leaf EO, which contains in small amounts. This linalool can be contributing in controlling virulence mechanisms of *Candida* spp. including inhibition of germ tubes and transition to the hyphal form [44].

Another review conducted by Marchese *et al.* in 2017 identified several other modes of actions of Cinnamon leaf EO on different bacterial species. Eugenol can interfere with cell membrane integrity and nonspecific permeability by altering the membrane fatty acids and disrupt the plasma membrane of bacterial cells. Further, eugenol can inhibit bacterial enzymes of some bacterial species such as *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* [45].

Formation of cytotoxic intracellular Reactive Oxygen Species (ROS) is another antibacterial mechanism of action of eugenol containing *C. verum* leaf EO which causes lipid peroxidation and increases cell permeability by damaging the cell envelope [45, 46].

Cytotoxicity of *C. verum* Oil

Cinnamon has been used as a spice and as a traditional herbal medicine for centuries in many parts of the world. The available *in vitro* laboratory and animal *in vivo* experimental evidence suggest that cinnamon has anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, anticancer, cardiovascular, hypo-lipemic, and immunomodulatory effects etc. Further, modern scientists researched on the cytotoxic effects of cinnamon oil to ensure safe use of this important phytochemical agent.

Unlu M. *et al.*, (2010) investigated the antimicrobial activity of the oil in order to

evaluate its efficacy against 21 bacterial species (ATCC) and 4 *Candida* species (ATCC) including, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* and *Candida krusei* using disc diffusion and minimum inhibitory concentration methods. They noticed significant antimicrobial effect of *C. verum* oil. The cytotoxic and apoptotic effects of the essential oil on fibroblasts were examined by MTT assay and acridine orange/ethidium bromide staining. They observed a strong cytotoxicity with less than 20 µg/mL IC₅₀ values for their experiments. Importantly, cytotoxic effect on cancer cell lines were significantly higher than effect on normal cell line. Their study showed the potential antimicrobial and anticarcinogenic properties of the essential oil of Cinnamon, indicating the possibilities of its potential use as remedies for the topical treatment of infections and neoplasms [47].

Another study conducted by Singh *et al.*, (2009) analyzed the cytotoxic effect of an aqueous Cinnamon extract (ACE) from the bark of *C. verum* on various human as well as mouse cell lines and primary cells. As they found, ACE was cytotoxic to cancerous cells at concentrations just above 0.16mg/mL (containing 1.28 µM cinnamaldehyde). At a critical concentration of 1.28mg/mL (containing 10.24 µM cinnamaldehyde), ACE treatment resulted in 35-85% growth inhibition of the majority of the cancerous cells which indicates that ACE had a significant inhibitory effect on the majority of cancer cells and thus may prove to be a chemotherapeutic agent [48]. El-Meleigy *et al.*, (2010) conducted a research

to study the cytotoxicity of four essential oils including cinnamon oil. They could not observe any deleterious effect on two human cells namely, MRCs (lung normal cell) and CRL-1539 (colon normal cell) when cells subjected to low concentration of essential oils from 1-10 µL/mL, while by increasing concentration to 25 µg/mL the number of surviving cells was decreased. At 100 µL/mL, the percentages of surviving cells were 61% for cinnamon that was the maximum post-exposure survival rate for oils tested [49].

A study conducted by Assadollahi *et al.*, (2013) determining the effects of aqueous true Cinnamon extract on HL-60 cells as a model for Acute promyelocytic leukemia (APL). According to their observations, Cinnamon extract inhibited the growth of HL-60 cells as correlated with concentration and time. After 72 h of exposure, the growth of HL-60 cells with 0.01 mg/L Cinnamon extract, was inhibited by 90.1%. Further as a conclusion, they introduce true cinnamon extract as a single drug or besides other medications for treating promyelocytic leukemia [50].

A recent study published by Wijesinghe *et al.*, (2020) used *Galleria mellonella* larvae experiment model for determination of *in-vivo* toxicity of *C. verum* leaf EO and they found that *C. verum* leaf oil does not exhibit any toxic effect on experimental model at any concentration tested ranging from 0.5 to 1000 mg/mL [18].

Conclusion

C. verum essential oil is a potential alternative antimicrobial strategy for oral and non-oral infection control. Though *C. verum* leaf oil is identified as a potential non-toxic, effective microbial biofilm control strategy, there are lack of published data to support the observations, specially anti-*Candida* biofilm effect, *ex-vivo* and *in-vivo* toxicity of *C. verum* leaf oil. Since *Candida* is the major etiological fungal species for acidogenic oral plaque formation, it is very important to conduct research on this aspect as well.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: All academic and non-academic members of the area of microbiology and immunology, Piracicaba dental school were acknowledged.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States; CDC: Atlanta, GA, USA, 2013.
2. Van Hal SJ, Fowler VG. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clin. Pract.* 2013; 56: 1779–88. DOI: 10.1093/cid/cit178
3. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2014. DOI: 10.1186/2047-2994-3-32
4. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: A United States perspective. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29: 525–52. DOI: 10.1128/CMR.00058-15
5. Kempker RR, Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee MJ, Blumberg HM. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and poor outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21: 992–1001. DOI: 10.3201/eid2106.141873
6. Krüger A, Lucchesi PM, Sanso AM, Etcheverría AI, Bustamante AV, Burgán J, et al. Genetic characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 strains isolated from animal, food, and clinical samples. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00074
7. Kontoyiannis, DP, & Lewis, RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *The Lancet*, 2002; 359(9312): 1135–44.
8. Al-Mariri A, Safi M. The antibacterial activity of selected Labiatae (Lamiaceae) essential oil against *Brucella melitensis*. *Iran J Med Sci*, 2013; 38(1): 44-50. PMID: 23645957

9. Oliveira T, Teixeira A, Barbosa J, Busato de Feiria S, Boni G, Maia F, et al. Melaleuca spp. essential oil and its medical applicability. A Brief Review. *bjns*. 2020; 3(1):249. DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i1.89>
10. Karen W. Martin, Edzard Ernst, Herbal medicines for treatment of bacterial infections: a review of controlled clinical trials, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51(2): 241–6. DOI: [10.1093/jac/dkg087](https://doi.org/10.1093/jac/dkg087)
11. Chen P, Sun J, Ford P. Differentiation of the four major species of cinnamons (*C. burmannii*, *C. verum*, *C. cassia*, and *C. loureiroi*) using a flow injection mass spectrometric (FIMS) fingerprinting method. *J. Agric. Food Chem*. 2014; 62 (12): 2516–21. DOI: [10.1021/jf405580c](https://doi.org/10.1021/jf405580c)
12. Hamidpour R, Hamidpour M, Hamidpour S, Shahlari M. Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer’s disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematicidal, acaracidal, and repellent activities. *J. Trad. Complement. Med*. 2015; 5(2): 66–70. DOI: [10.1016/j.jtcme.2014.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.11.008)
13. Kuete V, Krusche B, Youns M, Voukeng I, Fankam AG, Tankeo S, et al. Cytotoxicity of some Cameroonian spices and selected medicinal plant extracts. *J. Ethnopharmacol*. 2011; 134 (3): 803–12. DOI: [10.1016/j.jep.2011.01.035](https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.035)
14. Nkanwen E, Awouafack M, Bankeu J, Wabo HK, Mustafa SAA, Ali MS, et al. Constituents from the stem bark of *Cinnamomum zeylanicum* Welw. (Lauraceae) and their inhibitory activity toward *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reductase enzyme. *Rec. Nat. Prod*. 2013; 7 (4): 296–301.
15. Shen Q, Chen F, Luo J. Comparison studies on chemical constituents of essential oil from ramulus cinnamomi and cortex cinnamomi by GC-MS. *Zhong Yao Cai*. 2002; 25: 257-8. PMID: 12583177
16. Singh G, Maurya S, de Lampasona MP, Catalan CAN. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food and Chemical Toxicology*. 2007; 45(9): 1650–61. DOI: [10.1016/j.fct.2007.02.031](https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.02.031)
17. Paranagama PA, Wimalasena S, Jayatilake GS, Jayawardena AL, Senanayake UM, Mubarak AM: A comparison of essential oil constituents of bark, leaf root and fruit of cinnamon (*cinnamomum zeylanicum* Blum), grown in Sri Lanka. *J Natl Sci Found Sri*. 2010, 29: 147-153. DOI: [10.4038/jnsfsr.v29i3-4.2613](https://doi.org/10.4038/jnsfsr.v29i3-4.2613)
18. Wijesinghe GK, Maia FC, de Oliveira TR, de Feiria SNB, Joia F, Barbosa JP et al. Effect of *Cinnamomum verum* leaf essential oil on virulence factors of *Candida* species and determination of the in-vivo toxicity with *Galleria mellonella* model. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2020; 115: e200349. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200349>
19. Marsh P, Martin MV. *Microbiologia oral*. 4a. Santos: Santos; 2005. 192.
20. Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral Microbial Communities in Sickness and in Health. *Trends Microbiol*. 2005; 13: 589–95. DOI: [10.1016/j.tim.2005.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.09.006)
21. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLoS Pathog*. 2010; 6(1): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000713>

22. Kreth J, Merritt J, Shi W, Qi F. Competition and Coexistence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the Dental Biofilm. *J. Bacteriol.* 2005; 187(21): 7193-203. DOI: 10.1128/JB.187.21.7193-7203.2005
23. Wijesinghe GK, Dilhari A, Gayani B, Kottegoda N, Samaranayake L, Weerasekera M. Influence of Laboratory Culture Media on in vitro Growth, Adhesion, and Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Med Princ Pract.* 2019; 28: 28–35. DOI: 10.1159/000494757
24. Maia F, Wijesinghe G, Oliveira T, Barbosa J, Busato de Feiria S, Boni G, et al. *Phyllanthus niruri* L. (stone-breaker) as an alternative of anti-human diseases, antimicrobial agent, and its applicability to combat resistant microorganisms. A Brief Review. *bjns.* 2020; 3(2):342. DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.99>
25. Tan CH, Kelvin Lee KW, Burmølle M, Kjelleberg S, Rice SA, Lee KWK, et al. All together now: experimental multispecies biofilm model systems. *Environ Microbiol.* 2016; 13: 385–92. DOI: 10.1111/1462-2920.13594
26. Khatoun Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon.* 2018; 4(12):e01067.
27. Crouzet M, Le Senechal C, Brözel VS, Costaglioli P, Barthe C, Bonneu M, et al. Exploring early steps in biofilm formation: set-up of an experimental system for molecular studies. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 253. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0253-z>
28. Kolenbrander PE, Palmer Jr RJ, Periasamy S, Jakubovics NS. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nature Reviews Microbiology.* 2010; 8: 471-80. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2381>
29. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Eglund PG, Foster JS, Palmer RJJ. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002; 66(3): 486-505. DOI: 10.1128/mnbr.66.3.486-505.2002
30. Weerasekera MM, Jayarathna TA, Wijesinghe GK, Gunasekara CP, Fernando N, Kottegoda N, et al. The Effect of Nutritive and Non-Nutritive Sweeteners on the Growth, Adhesion, and Biofilm Formation of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Med Princ Pract.* 2017; 26: 554–60. DOI: 10.1159/000484718
31. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2018; 81(1): 7–11.
32. Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes Infect.* 2003; 5: 1213–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2003.08.009
33. Al-Fattani MA, Douglas LJ. Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 999–1008.
34. Pierce CG, Uppuluri P, Tristan AR, Wormley FL, Mowat E, Ramage G, et al. A simple and reproducible 96 well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing. *Nat Protoc.* 2008; 3(9): 1494–500. DOI: 10.1038/nprot.2008.141
35. Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontology 2000.* 2011; 55: 143–66.
36. Khan SMA, Malik A, Ahmad I. Anticandidal activity of essential oils alone and in combination with amphotericin B or fluconazole against multi-drug resistant isolates of *Candida albicans*. *Medical Mycology.* 2012; 50: 33–42.

DOI: 10.3109/13693786.2011.582890

37. Nir Y, Potasman I, Stermer E, Tabak M, Neeman I. Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2000; 5: 94–7.

38. Azzouz MA, Bullerman LB. Comparative antimycotic effects of selected herbs, spices, plant components and commercial antifungal agents. *Journal of Food Protection*. 1982; 45: 1298 – 1301. DOI: 10.4315/0362-028X-45.14.1298

39. Suksrikarm B, 1987. Herb and Spice. Amorn Printing, Thailand.

40. Zainal-Abidin Z, Mohd-Said S, Abdul Majid FA, Majid A, Mustapha WAW, Jantan I. Anti-Bacterial Activity of Cinnamon Oil on Oral Pathogens. *The Open Conference Proceedings Journal*. 2013; 42(4): 12-16.

41. Wiwattanarattanabut K, Choonharuangdej S, Srithavaj T. In vitro anti-cariogenic plaque effects of essential oils extracted from culinary herbs. *J. Clin. Diagn. Res*. 2017; 11: 30–35.

42. Filoche SK, Soma K, Sissons CH. Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate. *Oral Microbiology and Immunology*. 2005; 20(4): 221–5. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2005.00216.x

43. Moon SE, Kim HY, Cha JD. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. *Arch Oral Biol*. 2011; 56:907–16.

44. Schmidt E, Jirovetz L, Wlcek K, Buchbauer G, Gochev V, Girova T, et al. Antifungal Activity of Eugenol and Various Eugenol-Containing Essential Oils against 38 Clinical Isolates of *Candida albicans*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2007; 10(5), 421–429. DOI: <https://doi.org/10.1080/097206>

OX.2007.10643575

45. Marchese A, Barbieri R, Coppo E, Orhan IE, Daglia M, Nabavi SF, et al. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. *Critical Reviews in Microbiology*. 2017; 43(6), 668–689. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1295225

46. Ong KS, Cheow YL, Lee SM. The role of reactive oxygen species in the antimicrobial activity of pyochelin. *J Adv Res*. 2017; 8(4):393-398. DOI:10.1016/j.jare.2017.05.007

47. Unlu M, Ergene E, Unlu GV, Zeytinoglu HS, Vural N. Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Food and Chemical Toxicology*. 2010; 48(11): 3274–80. DOI: 10.1016/j.fct.2010.09.001

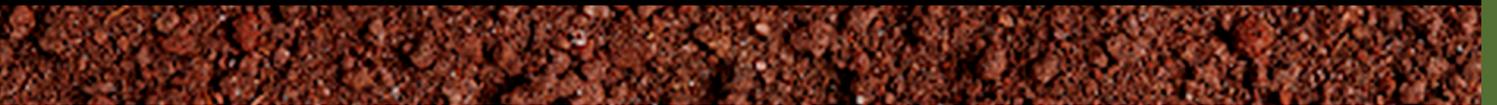
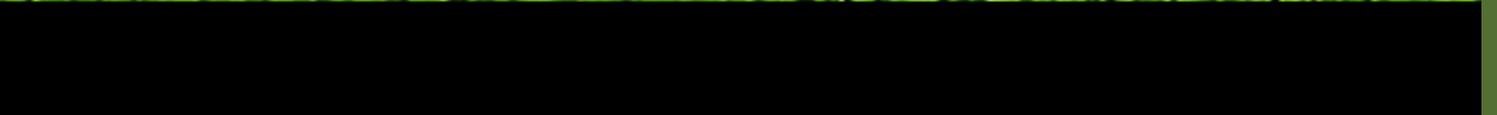
48. Singh R, Koppikar SJ, Paul P, Gilda S, Paradkar AR, Ghanekar RK. Comparative analysis of cytotoxic effect of aqueous cinnamon extract from *Cinnamomum zeylanicum* bark with commercial cinnamaldehyde on various cell lines. *Pharmaceutical Biology*. 2009; 47(12): 1174–9.

49. El-Meleigy MA, Ahmed ME, Arafa RA, Ebrahim NA, El-Kholany EE. Cytotoxicity of Four Essential Oils on Some Human And Bacterial Cells. *Journal of Applied Sciences in Environmental Sanitation*. 2010; 5(2): 143-59.

50. Assadollahi V, Parivar K, Roudbari NH, Khalatbary AR, Motamedi M, Ezatpour B, et al. The effect of aqueous cinnamon extract on the apoptotic process in acute myeloid leukemia HL-60 cells. *Adv Biomed Res*. 2. 2013; 25. DOI: 10.4103/2277-9175.108001

BJNS

Brazilian Journal of Natural Sciences



WWW.BJNS.COM.BR

