Intellectus

REVISTA ACADÊMICA DIGITAL

Volume Especial de Farmácia

N º37 Vol 1 Jan/Mar

ISSN 1679-8902

3 **EDITORIAL**
Profa. Dra. Michelle Pedroza Jorge

ARTIGOS DE FARMÁCIA

5 **LESÕES SECUNDÁRIAS DE UM MODELO DE CARINOGENESE MAMARIA POR INDUÇÃO QUÍMICA.**
PEREIRA, Raquel Medeiros

22 **EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO EM TESTE ERGOMETRICO INCREMENTAL.**
SILVA, Vinícius Rissato

33 **AYAHUASCA: QUEBRA DE PARADIGMAS POR MEIO DE UMA ABORDAGEM RELIGIOSA,**
SILVA, Danielle Miyada da

46 **FARMACOVIGILÂNCIA EM FARMÁCIAS E DROGARIAS: SITUAÇÃO ATUAL.**
Amanda Muglia Wechsler

65 **ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DAS FOLHAS DE DUAS VARIEDADES DE OLIVEIRA, CULTIVADAS EM SÃO PAULO**
TERAMOTO, Juliana Rolim Salomé

86 **INFLUÊNCIA DA RENISUS SOBRE O NÚMERO DAS PUBLICAÇÕES BRASILEIRAS**
GRANDO, Rogério

116 **RESUMOS DA "XV SEMANA DE FITOTERAPIA DE CAMPINAS PROFESSOR WALTER RADAMÉS ACCORSI: PLANTAS MEDICINAIS, 15 ANOS DE SABERES A LUZ DO SOL"**

117 **HORTO TERAPIA COMO PRÁTICA INTEGRATIVA NO SUS CAMPINAS**
BARRETO, Alyne Marques

125 SCREENING ANTIPROLIFERATIVO DE COMPOSTOS NATURAIS EM PAINEL DE CÉLULAS TUMORAIS
MAYRA, Cristina Zamana Cubero

135 FARMÁCIA VIVA DA FACULDADE MAX PLANCK DE INDAIATUBA: UMA PROPOSTA INOVADORA UNINDO CONHECIMENTOS POPULARES E CIENTÍFICOS
SILVA, Adriana Tavares da

136 ÓLEOS ESSENCIAIS NO CONTROLE DE Alternaria alternata
MORAIS, Lilia Aparecida Salgado

137 IMPLANTAÇÃO DE FITOTERÁPICOS, NA FORMA DE CHÁ, NO TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS
CAVALINI, Fernanda

143 EFEITO CICATRIZANTE DO HIDROLATO DE Melaleuca armillaris (Sol. ex Gaertn.) SM, EM FERIDAS CUTÂNEAS DE RATOS
BACH, Erna E

144 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DO GEL COM EXTRATO DE ARNICA PAULISTA (Porophyllum ruderale (Jacq.) Cass).
WADT, Nilsa S.Y.

145 IMPLANTAÇÃO DO PROJETO CIRANDA DAS ERVAS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAUDE DE CAMPINAS/SP.
SANTOS, Rafael Souza

147 ESTUDO IN VITRO DA ATIVIDADE ANTICÂNCER DO FLAVONOIDE DIMÉRICO MPLC-1 ISOLADO DE ESPÉCIE VEGETAL
LIMA, Carolina Afonso

149 DIVERSIFICAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DE INTERESSE FITOTERÁPICO EXPLORADAS NA ÁREA RURAL DE SANTA BÁRBARA D'OESTE
PATERNIANI, Ricardo Stipp

150 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI- INFLAMATÓRIA IN VITRO DE PFAFFIA.
RAIMUNDO, Tamiris Rocha Fanti

151 COZINHA MEDICINAL: VIVENCIA SAUDÁVEL
GUIMARÃES, Nair Sizuka Nobuyasu

ISSN 1679-8902

Intellectus Revista Acadêmica Digital. Revista científica das seguintes instituições: Faculdade Jaguariúna e Faculdade Max Planck.
Eletrônica
Trimestral
Inclui Bibliografia

Editora Chefe:
Profª. Drª. Ana Maria Girotti Sperandio
Assessora Acadêmica da Faculdade Jaguariúna
Pesquisadora do LABINUR //FEC/UNICAMP

Equipe Técnica
Patrick Pereira
Maria Virginia Rosa
Janini de Oliveira Dias da Silva
Equipe de Tecnologia da Informação Faj/Max Planck
Equipe de Marketing Faj/Max Planck

EDITORIAL

Profa. Dra. Michelle Pedroza Jorge

A Farmácia ultrapassou as eras históricas evoluindo do uso de remédios do saber empírico á produção de medicamentos através dos avanços científicos. Historicamente a preocupação com os cuidados à saúde levou ao uso de produtos naturais como plantas, animais e minerais sendo passado às gerações que se seguem. A cada relato histórico de guerra entre as civilizações nota-se relação com crises epidemiológicas e envenenamento culminando avanços na farmacologia.

Este Volume especial reflete o esforço da área de Farmácia da Faculdade de Jaguariúna, tendo o prazer de ter contemplado os resultados dos trabalhos da *"XV Semana de Fitoterapia de Campinas Professor Walter Radamés Accorsi: Plantas Medicinais, 15 anos de Saberes a Luz do Sol",* fará com que o leitor desfrute não só das ciências farmacêuticas, mas maravilhar-se-á com os saberes populares e culturais que envolve a prática com os cuidados em saúde. Este Volume contempla resumos e artigos de trabalhos científicos desenvolvidos por pesquisadores de universidades, empresas privadas, profissionais de órgão públicos e pela população de diversas regiões brasileiras.

No Interior deste Volume são demonstradas pesquisas cientifica da área de farmácia através de artigos científicos completos e resumos com abordagens em diferentes áreas de atuação da farmácia como Carcinogeneses, Suplementação, Alimentação, Farmacovigilância, Microbiologia, Plantas Medicinais no SUS e a Relação entre Religião a Ciência e a Cultura, que demonstra a quão eclética e multidisciplinar pode ser a temática em farmácia.

A *Intellectus* Revista Acadêmica Digital com esta publicação pretende desencadear reflexões com o compromisso de divulgar trabalhos científicos de qualidade e inovadores.

ANÁLISE DE LESÕES SECUNDÁRIAS EM RATAS SPRAGUE-DAWLEY SUBMETIDAS A UM MODELO DE CARCINOGÊNESE MAMÁRIA POR INDUÇÃO QUÍMICA

Analysis of secundary lesions in Sprague-Dawley rats subject to a mammary carcinogenic model by chemical inducing

PEREIRA, Raquel Medeiros
Faculdade de Jaguariúna – FAJ

COUTO, Tatiana Mira
Faculdade de Jaguariúna – FAJ

ZAMBONATTO, Otávio Augusto Vieira d'Almeida
Faculdade de Jaguariúna – FAJ

ALVES-JUNIOR, Marcos José
UNICAMP

RENNO, André Lisboa
UNICAMP/Faculdade de Jaguariúna – FAJ

Resumo: O câncer de mama ainda persiste como a neoplasia maligna que mais mata mulheres em todo o mundo. Diversos modelos carcinogênicos em ratas são utilizados para que essa doença possa ser mais estudada. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo, através da indução do 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA), investigar as lesões secundárias decorrentes do tratamento com este modelo carcinogênico. Como método experimental, 10 ratas de 40 dias de idade foram utilizadas. Foram divididas igualmente em grupo controle e grupo tratado com o DMBA e, após desenvolvimento tumoral, foram submetidos à eutanásia e coleta de órgãos. Como resultados, obteve-se uma média de 4 tumores por animal no grupo DMBA, enquanto no grupo controle não houve qualquer desenvolvimento tumoral. Foi possível observar alterações macroscópicas nas ratas do grupo DMBA, como aumento de tamanho do baço e formação de cálculos renais em uma das ratas. Microscopicamente, na bexiga de uma das ratas do grupo DMBA, foi observado o desenvolvimento de neoplasia. Em uma rata, foi possível também observar lesões benignas na pele em anexo com um dos tumores mamários.

Concluiu-se então por estes resultados que o tratamento agudo de DMBA teve 80% de sucesso no desenvolvimento de neoplasias mamárias e que as lesões secundárias, como neoplasia na bexiga e alterações no baço, tiveram baixo índice de relevância.
Palavras Chaves: DMBA; Lesões Secundárias; Sprague-Dawley.

Abstract: Breast cancer still persists as the malignancy that most kill woman all over the world. Several carcinogenic models in female rats are used so that this disease can be more studied. Thus, this paper aims to, by the 7, 12-dimethylbenz (a) nthracene inducing, investigate the secondary lesions arising from the treatment with this carcinogenic model. As an experimental method, 10 rats, 40 days old, were used. They were equally divided into control group and DMBA treated group and, after tumor development, were euthanized and organ harvesting. As results, we obtained and average of 4 tumors per animal in the DMBA group, while in the control group there were no tumor development. It was observed macroscopic changes in the DMBA group, such as increased spleen size and formation of kidney stones in one of the rats. Microscopically, in the bladder of one of the rats of DMBA group, it was noted the development of a neoplasia. In one rat, it was also observed benign skin lesions attached to one of the breast tumors. It is then concluded, by these results, that the acute treatment of DMBA had 80% success in the development of mammary tumors and that secondary injuries, such as cancer in the bladder and changes in the spleen, had low relevancy score.
Key Words: DMB; Secundary Lesions; Sprague-Dawley.

Introdução

O câncer de mama é uma neoplasia maligna de grande incidência e principal causadora de mortes entre as mulheres de todo o mundo (1). Embora seu tratamento seja relativamente de bom prognóstico, a sobrevida em países como o Brasil varia de 50% à 60% dos casos, sendo considerada baixa em relação a países desenvolvidos, onde a sobrevida ultrapassa 80% (1). Para seu controle, visando a prevenção e o tratamento, existem estudos que, através de modelos animais, investigam tal doença (2).

Apesar de existirem algumas espécies animais que podem desenvolver o câncer de mama, os mais comumente utilizados são os ratos. Através da indução química de substâncias carcinogênicas nesses animais, são iniciados os estudos de diversas neoplasias (3).

De modo geral, os modelos de carcinogênese química mais utilizados *in vivo* são o 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) e o metilnitrosurea (MNU) (2,3), sendo que o DMBA necessita de biotransformação no fígado e o MNU não necessita de biotransformação (4). Esses modelos, para que se tenha maior indução de tumores, são administrados em animais jovens, quando há maior proliferação celular (4).

O DMBA, carcinógeno eleito para este estudo, é rapidamente absorvido no intestino, biotransformado no fígado e acumulado no tecido adiposo (3,4). Sendo a mama grande parte composta por este tecido, é característica do DMBA ter preferência por este local. O DMBA foi escolhido também tendo como base sua alta eficiência de desenvolver os tumores e sua especificidade por neoplasmas mamários (4), em específico os subtipos carcinomas ductais, tumores filoides e carcinomas papelíferos, sendo ou não invasivos (5), como foi discutido em diversos outros estudos de modelos carcinogênicos por DMBA (2,4,5).

O modelo de DMBA além de ser utilizado para estudos no câncer de mama, este composto também é usado para o desenvolvimento de tumores em outros órgãos, como pulmão, pele e estômago (4,6). Ainda não há na literatura estudos analisando lesões secundárias pelo uso de DMBA. Estas lesões secundárias podem surgir através da própria ação do DMBA ou por consequência das neoplasias desenvolvidas. Observar lesões secundárias pode auxiliar nas avaliações e validações de modelos experimentais *in vivo* e aumentar as informações sobre as possíveis ações tóxicas do composto químico em diversos sistemas e órgãos. Este estudo tem como objetivo avaliar possíveis lesões secundárias neoplásicas ou não neoplásicas decorrentes do tratamento agudo com o composto químico DMBA em ratas virgens Sprague-Dawley.

Metodologia

Animais e tratamento

Ratas fêmeas virgens Sprague-Dawley provenientes do Centro Multidisciplinar de Investigação Biológica (CEMIB-UNICAMP), pesando entre 150-180g, foram adaptadas durante uma semana ao Biotério do Departamento de Farmacologia - Unicamp e submetidos aos tratamentos no período de 40 a 45 dias de vida. As ratas foram mantidas em gaiolas plásticas (cinco animais/gaiola), alimentadas com ração para roedores (Nuvital®) e água “ad libthium”, sob temperatura de 22±2C em foto período de 12 horas (claro/escuro).

As ratas foram tratadas com 7,12-dimetilbenzantraceno (Grupo DMBA), na dose 100mg/kg de peso vivo diluída em 1 ml de óleo de soja e administrada intragastricamente por gavagem (n=5) ou tratadas com o veículo (grupo controle) nas mesmas condições (n=5/grupo) (Comitê de ética: 2335-1 CEUA-IB) (2,5). Após o desenvolvimento macroscópico das neoplasias mamarias com volume de 1 cm de largura, comprimento e profundidade os animais foram analisados clinicamente durante 15 dias consecutivos (5).

Eutanásia e Coleta de materiais

No final do protocolo as ratas foram anestesiadas com isoflurano e eutanasiadas por aprofundamento anestésico e deslocamento cervical. Foram avaliados macroscopicamente (peso, textura, cor, entre outras comorbidades): mama, rim, bexiga, coração, pulmão, baço e fígado. Os tecidos analisados foram processados para avaliação histológica.Os tecidos foram fixados com formalina tamponada por 24h e passaram por processamento histológico automatizado (desidratação e clarificação) até a inclusão em parafina. Lâminas de 5 µm foram confeccionadas em lâminas para proceder com a coloração pela técnica clássica de hematoxilina-eosina (HE). Os tecidos foram analisados com o auxílio de microscópio de luz Leic DM 5000 B e as imagens capturadas usando câmera CCD LEICA CTR 5000.

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média±desvio padrão da média. Os resultados dos pesos dos órgãos dos grupos experimentais foram analisados através do método test t pareado utilizando o software GradphPadPrism 5.0 para Windows (programa específico para análise bioestatístico e formulação de gráficos de testes biológicos). Optou-se pelo test t pareado pela diferença pequena dos dados coletados entre os dois grupos experimentais, aumentando a eficiência do teste estatístico.

Resultados

Análise Macroscópica

Após eutanásia das ratas de ambos os grupos, controle (sem indução de DMBA) e por indução de DMBA, seus órgãos foram analisados macroscopicamente. Não foi observada qualquer lesão neoplásica mamária no grupo controle, enquanto no grupo o DMBA 80% dos animais desenvolveram uma média de quatro tumores/rata (figura 1).

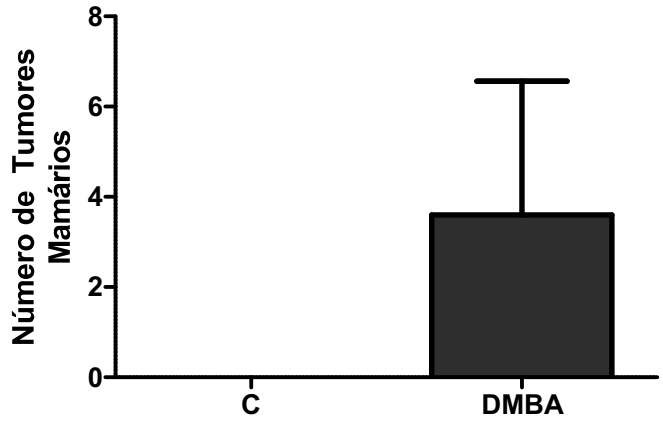


Figura 1. Média de tumores mamários desenvolvidos no final do protocolo experimental por animal. Barra representa média±desvio padrão.

Na avaliação macroscópica de outros tecidos, a tabela 1 demonstra a média de peso dos dois grupos experimentais. Não houve alterações da textura

e cor dos órgãos, porém foi observado no grupo DMBA esplenomegalia significante (n=5) e alterações no sistema urinário (n=1).

Tabela 1. Peso médio dos órgãos dos grupos experimentais controle e DMBA. *p<0,05 quando comparado com o grupo controle (teste t pareado).

	Grupo Controle	**Grupo DMBA**
Coração	1,18g±0.10	1,03g±0.11
Rim Direito	1,26g±0.07	1,14g±0.04
Rim Esquerdo	1,24g±0.07	1,17g0.10
Pulmão Direito	0,94g±0.28	0,98g±0.12
Pulmão Esquerdo	0,87g±0.32	0,68g±0.22
Baço	0,82g±0.11	1,23g±0.40*
Fígado	9,48g±2.62	10,91g±1.58

As alterações do trato urinário foram observadas em apenas um animal do grupo DMBA. Mais de 30 cálculos renais foram encontrados nos dois rins (cálculo bilateral), ureter e bexiga. Os cálculos mediam por volta de 2 a 5 milímetros de comprimento (figura 2 A e B). Os rins apresentavam-se alterações macroscópicas de tamanho, sendo o esquerdo com características de atrofia e hipoplasia e o direito com aumento de volume (hidronefrose) (Figura 2 B e C). A bexiga portava de alterações na sua forma sugestivo a lesão neoplásica (Figura 2 D). Neste animal com as alterações no trato urinário não foi desenvolvido lesões mamárias.

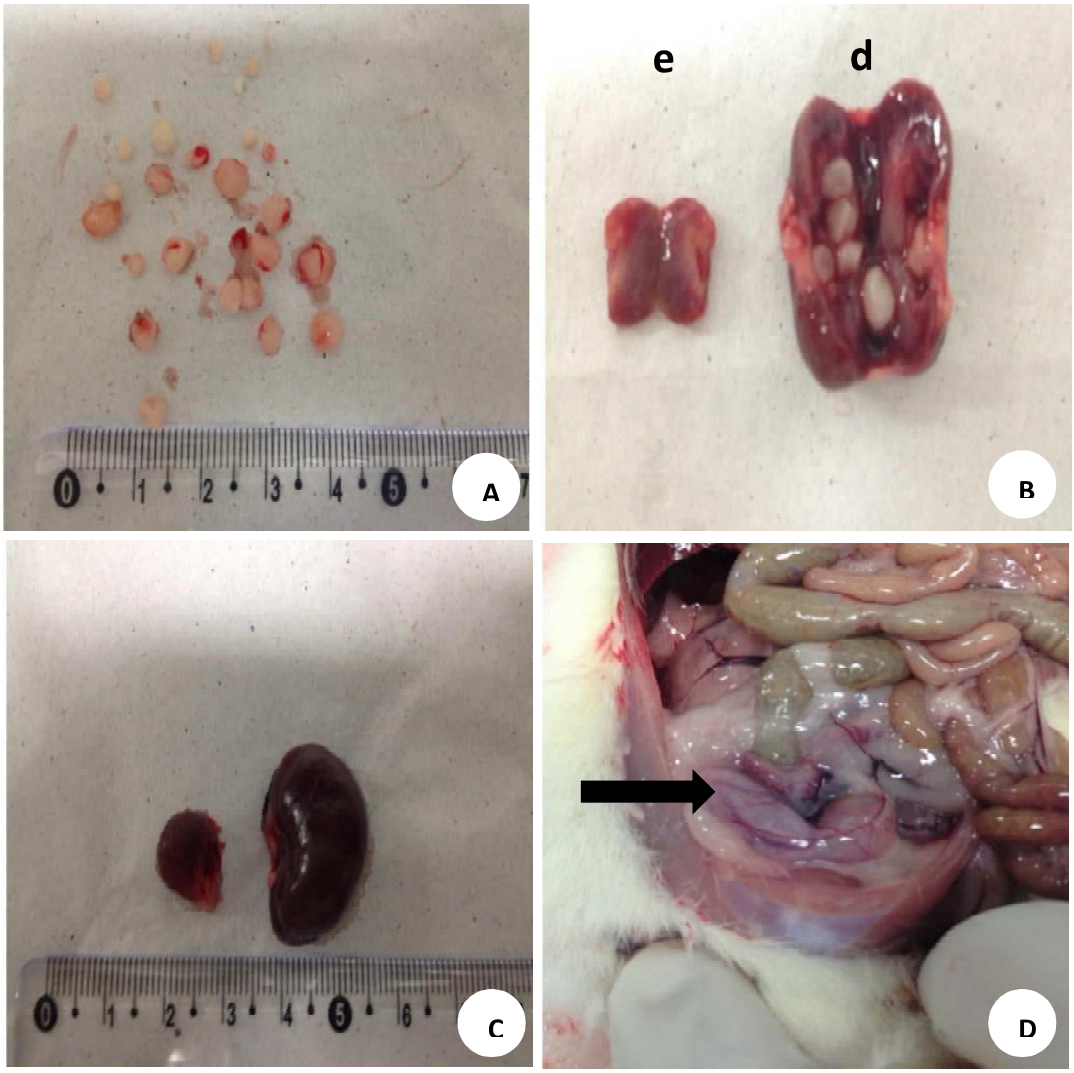


Figura 2. Análise macroscópica do animal do grupo DMBA que teve lesões do trato urinário. A- Cálculos renais coletados no trato urinário, B- Cálculos presentes nos rins, C- Rim esquerdo com hipoplasia (e) e rim direito com hidronefrose (d) e D- Bexiga com alterações (Seta= indicação da bexiga).

Análises Microscópicas

Para a análise microscópica foi utilizado o método clássico de coloração por hematoxilina e eosina. Através da técnica de microscopia de luz foram analisados cortes histológicos de diversos tecidos. Em nenhum dos casos foi observada metástase macro ou microscópica, ou outro tipo de comorbidade. As mamas que não desenvolveram lesões macroscópicas também foram avaliadas, porém todas tiveram ausência de lesões benignas e malignas.

Já no animal do grupo DMBA com lesões no sistema urinário, foram frequentes as alterações microscópicas (figuras 3 e 4). No rim esquerdo apresentou-se uma diminuição do número de células, diminuição do tamanho glomerular, inflamação crônica e necrose tubular (figura 3 C e D). No rim direito foi observada dilatações dos túbulos, presença de substâncias dentro dos túbulos, necrose tubular, inflamação crônica e presença de tecido fibroso, indicando processos de cicatrização (figura 3 E e F). Já na bexiga (figura 4), foram identificadas lesão neoplásica papilar, hiperplasias (figura 4 B), áreas com presença de epitélio queratinizado (figura 4 C) e inflamações na submucosa e no tecido muscular (figura 4 D). O índice de mitose na área epitelial foi baixo (Figura 5).

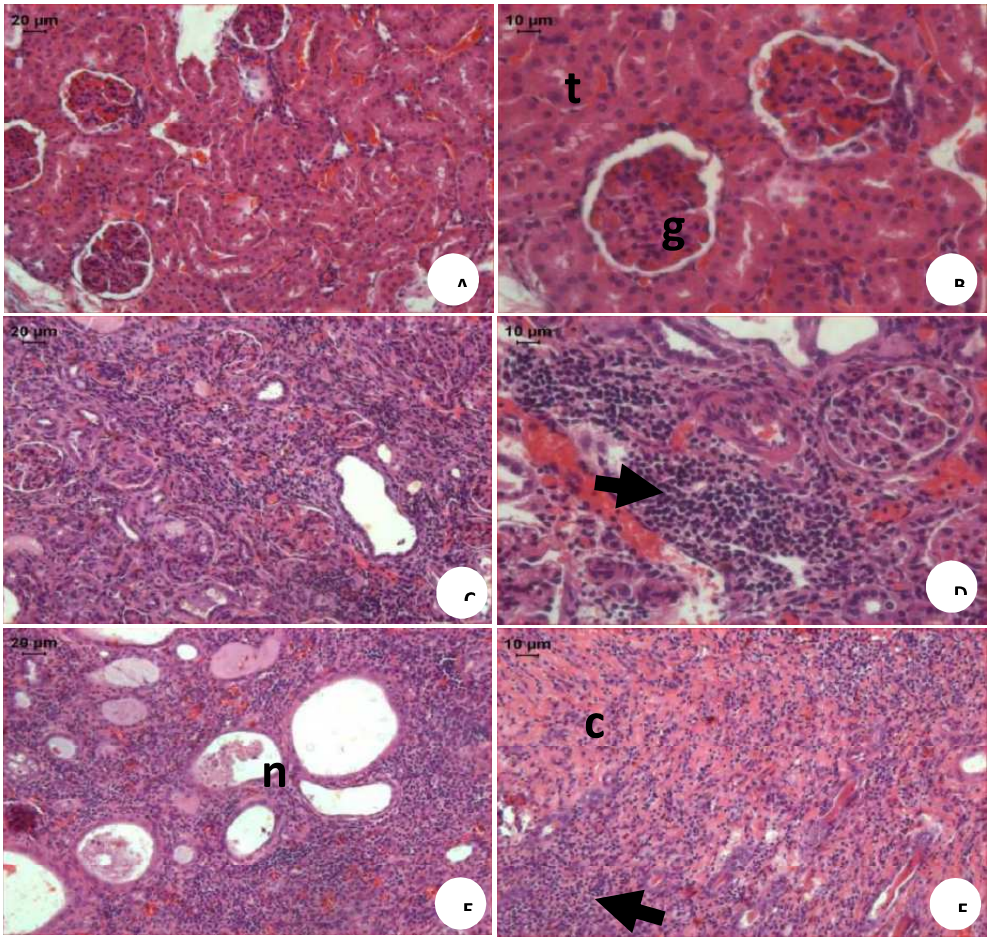


Figura 3. Análise microscópica do rim de animais controle (A e B), e animais DMBA, com hipoplasia (C e D) e hidronefrose (E e F). g= Glomérulo, t=túbulos

renais, n=necrose tubular, c=área de cicatrização, setas: inflamação crônica. Coloração HE escala= 200x (20 µm) e 400x (10 µm).

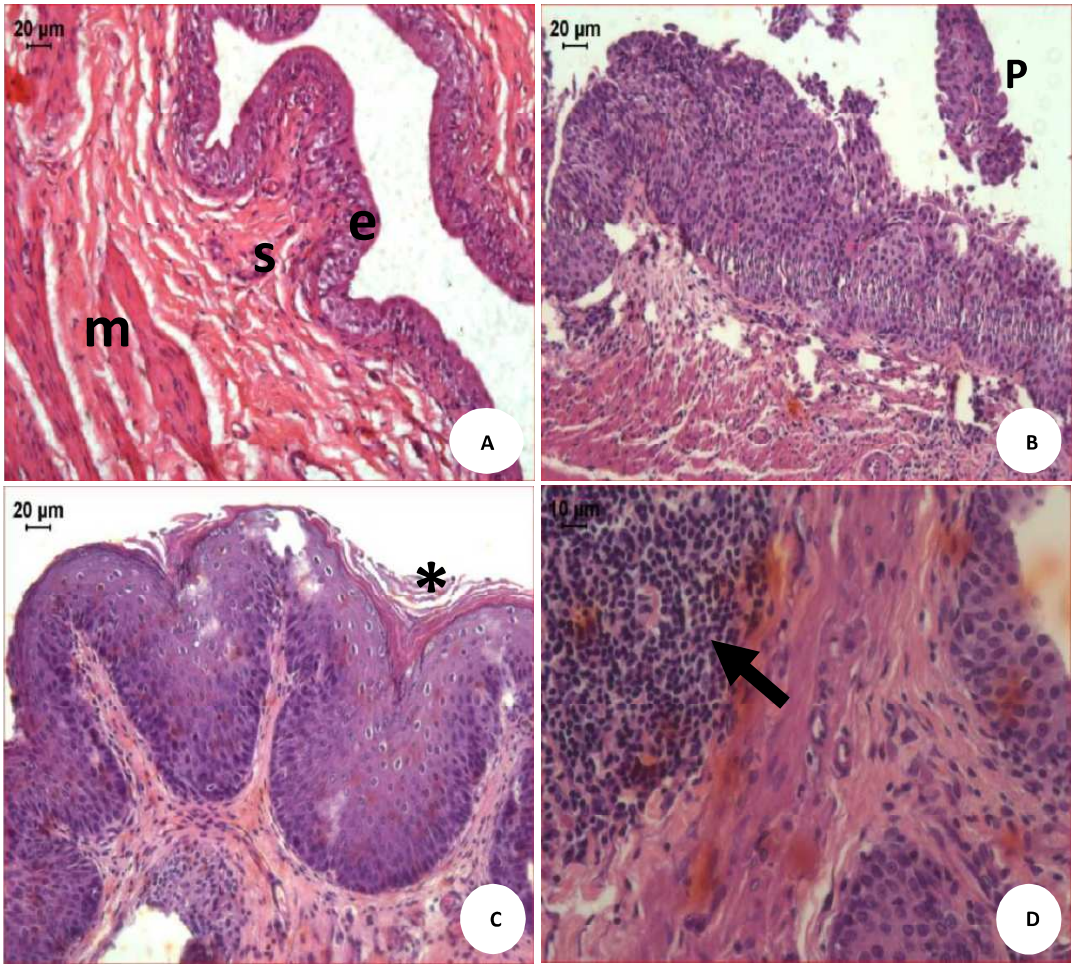


Figura 4. Análise microscópico da bexiga de animais controle (A) e do grupo DMBA (B, C e D). e= epitélio, s=submucosa, m=músculo liso, p= projeções de papilas, *= queratina, seta= inflamação crônica. Coloração HE escala= 200x (20 µm) e 400x (10 µm).

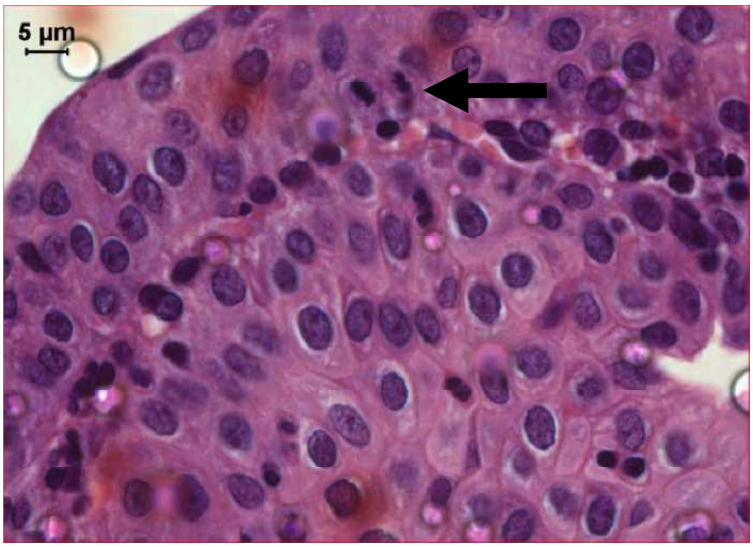


Figura 5. Análise microscópico da bexiga de rata tratada por DMBA. Seta= mitose. Coloração HE escala= 1000x (5 µm).

Em um dos animais do grupo do DMBA desenvolveu-se uma lesão de característica benigna na pele, em anexo com uns dos tumores mamários (figura 6). O tumor encontrado mantém características de estruturas anexas da pele (glândulas), de caráter benigno e não invasivo, sugerindo epitelioma sebáceo com diferenciação em ductos. A lesão se concentrava em volta do tumor mamário desenvolvido.

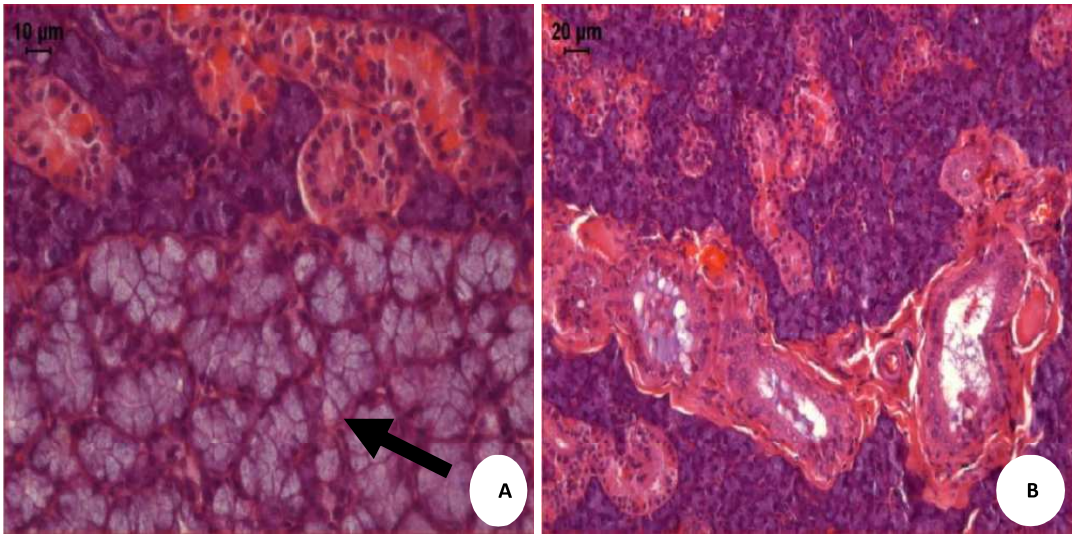


Figura 6. Análise microscópica da lesão benigna de pele em anexo a mama. Setas: sebócitos.Coloração HE, escala= 400x (10 µm) e 200x (20 µm).

Discussão

Câncer mamário representa a neoplasia mais incidente no sexo feminino, além de ser responsável pelo maior número de mortes por neoplasias (2). As novas condutas terapêuticas, diagnóstico e de entendimento da fisiopatologia do câncer mamário podem ser validadas em experimentação animal e testes pré-clínicos (2,3,7). Câncer mamário se desenvolve de maneira espontânea em diversas espécies animais como cachorros, ratos e camundongos (2, 8, 9). A maior incidência de estudos de *in vivo* de neoplasias mamárias é utilizando modelos em ratos (2, 8). Vários destes modelos se assemelham com câncer mamário em mulheres, tornando-se ferramentas essenciais para estudos de iniciação, promoção e progressão da doença (2, 3, 8).

Espécies de ratos como Sprague-Dawley e Wistar-Furth são susceptíveis ao desenvolvimento do câncer mamário principalmente por agentes químicos carcinogênicos como DMBA e NMU (2, 7, 10). Estes modelos obtém um maior sucesso quando os animais são expostos aos agentes carcinogênicos no início da maturação sexual (2).O tempo de exposição, dieta, alterações endocrinológicas também podem influenciar no desenvolvimento da neoplasia mamária (3,8). DMBA é um agente altamente lipofílico sendo que seu metabólito é altamente carcinogênico, causando lesões nas moléculas de DNA (2). Dentre os tecidos que alteram quimicamente o DMBA formando o metabólito estão o fígado e a glândula mamária (2). Uma das hipóteses de ação tóxica do metabólito do DMBA é que este aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio resultando na peroxidação lipídica, dano ao DNA e depleção do sistema antioxidante (11).

Em nossos experimentos, o desenvolvimento do câncer mamário em ratas virgens levou aproximadamente 45 dias com 80% de sucesso. Há diversos trabalhos relatando e estudando os subtipos histológicos e as classificações dos tumores mamários desenvolvidos por este modelo (3, 5, 8). Este modelo de carcinogênese é considerado misto, podendo desenvolver diversos subtipos tumorais em uma única amostra (3, 5). O modelo é caracterizado por não ter a presença de metástase em outros tecidos (3, 8). Nestes estudos não foram observados outras comorbidades causadas pelo

DMBA no animal. Em modelos de ratas SD utilizando MNU foram observadas neoplasias em outros sítios como adenoacantomas (12).

Sabe-se que o DMBA também é utilizado como indutor de carcinogênese para modelos de câncer de pele, de pâncreas e ovário (13, 14, 15, 16). Essas neoplasias são induzidas através de uma dose, frequência de exposição e via de administração diferente da utilizada neste trabalho. Em nossos experimentos, um animal desenvolveu neoplasia de pele e outra neoplasia de bexiga. O tratamento com o DMBA pode ter uma influência direta nessa formação, desenvolvimento e promoção dessas lesões. Ratas Sprague-Dawley naturalmente já são susceptíveis a desenvolverem diversos tumores como de pele (de células basais), adenoma da hipófise anterior, adenomas de tireoide, nefroblastomas do rim e sarcomas do baço (17, 18). Outros trabalhos mostram a probabilidade do desenvolvimento de tumores de adenomas e carcinomas renais em machos e fêmeas SD (19).Não há na literatura estudos demonstrando o desenvolvimento de tumores de bexiga ou tumores de pele afetando anexos glandulares de maneira espontâneas em fêmeas SD, evidenciando uma possível lesão secundária pelo uso do DMBA. Zwickeret al. (20), Sommer et al. (21) e Kezaki et al. (22) em seus estudos sobre tumores de pele conclui a incidência de neoplasias como ceratoacantoma, carcinoma de células escamosas, neoplasia de células basais, melanoma e tricoepitelioma.

Além do tumor de bexiga desenvolvido em um animal, foram encontrados diversos cálculos renais espalhados pelo trato urinário e um rim hipoplásico e outro com hidronefrose. Ratas fêmeas SD tem um alto risco de desenvolver problemas renais, por isso são amplamente utilizados para modelos de patologias renais, como de cálculos renais (23, 24). Alguns trabalhos demonstram que a exposição ao DMBA pode causar nefrotoxicidade (11), mas nenhum trabalho relata a incidência de atrofias, hipoplasias ou a formação de cálculos renais. Essas alterações observadas nos rins e a presença de cálculos podem indicar uma alteração espontânea no animal, independente do tratamento do DMBA. Mais interessante é que este animal não desenvolveu lesões macro ou microscópicas na mama. Não houve alterações macro ou microscópicas no trato urinário nos outros animais tratados do grupo DMBA ou controle.

No baço também foram observados alterações como aumento do pesoe do volume do tecido. A média do peso deste órgão teve um aumento significante no grupo DMBA quando comparado com grupo controle, sugerindo esplenomegalia. Uma das causas da esplenomegalia pode ser por causa de quadros de metástases principalmente no melanoma e no câncer mamário (25). Baço é um tecido altamente vascularizado sendo um potencial sítio para a formação de metástases (25). Pela análise histopatológica não foram encontradas células de metástases ou outras malignidades, sugerindo que esplenomegalia possa ter um fator relacionado à imunidade do animal e o desenvolvimento do tumor mamário.

Considerações finais

Modelos experimentais *in vivo* são necessários para o estudo de doenças, como o câncer mamário, uma doença com alto índice de óbito no Brasil e no mundo.

Pelos resultados, conclui-se que o tratamento agudo por gavagem na dose única de 100 mg/Kg resultou em um sucesso de 80% no desenvolvimento de neoplasia mamária. A lesão secundária mais observada nos animais foi no baço (esplenomegalia), possivelmente pela consequência do desenvolvimento do tumor mamário. Em um animal que não desenvolveu tumor mamário observou-se lesões no trato urinário suscitando a necessidades de novos estudos que viabilizem a checagem de possíveis efeitos nefrotóxicos por DMBA. As lesões secundárias neoplásicas tiveram um baixo índice com o desenvolvimento de lesões cancerosas na bexiga e na pele.

Referências Bibliográficas

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2014: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: *INCA, 2009. p.98.*

BARROS, A.C.S.D.; MURANAKA, E.N.K.; MORI, L.J. PELIZON, C.H.T.; IRIYA, K.; GIOCONDO, G.; PINOTTI, J.A. **Induction of experimental mammary carcinogenesis in rats with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene**. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 59(5):257-261, 2004.*

RUSSO, J.; RUSSO, I.H. Atlas and Histologic Classification of Tumors of the Rat Mammary Gland**. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*,** *Vol. 5, No. 2, 2000.*

AVANZO, G.U; SINHORINI, I.L; DAGLI, M.L.Z; FUKUMASU, H. **Padronização de modelo de carcinogênese mamária induzido quimicamente por DMBA em camundongos.** *Universidade de São Paulo, São Paulo,* 2009.

RENNÓ, A.L.; ALVES-JUNIOR, M.J.; ROCHA, R.M.; SOUZA, P.C.; SOUZA, V.B.; JAMPIETRO, J.; VASSALO, J.; HYSLOP, S.; ANHÊ, G.F.; SCHENKA, N.G.M.; SOARES, F.A.; SCHENKA, A.A. **Decreased Expression of Steam Cell Markers by Simvastatin in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced Breast Cancer.** *Toxicologic Pathology,*14(3):11089-98. doi: 10.4238, 2014.

CURRIER, N.; SOLOMON, S.E.; DEMICCO, E.G.; CHANG, D.L.F.; FARAGO, M.; YING, H.; DOMINGUEZ, I.; SONENSHEIN, G.E.; CARDIFF, R.D.; XIAO, Z.X.J.; SHERR, D.H.; SELDIN, D.C. **Oncogenic signaling pathways activated in DMBA-induced mouse mammary tumors**. *Toxicologic Pathology,*33(6):726-37, *2005.*

SHARMA, D.; SMITS, B.M.G.; EICHELBERG, M.R.; MEILAHN, A.L; MUELBL, M.J.; HAAG, J.D.; GOULD, M.N. **Quantification of Epithelial Cell Differentiation in Mammary Glands and Carcinomas from DMBA- and MNU-Exposed Rats.***PLoS ONE 6(10): e26145. doi:10.1371/journal.pone.0026145, 2011.*

COSTA, I.; SOLANAS, M.; ESCRICH, E.; **Histopathologic Characterization of Mammary Neoplastic Lesions Induced With 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in the Rat**. *Arch Pathol Lab Med, 2002: 126(8):915-27.*

CHENG, L.; RAMESH, A.V; FLESKEN-NIKITIN, A.; CHOI, J.; NIKITIN, A.Y; **Mouse Models for Cancer Stem Cell Research**.*Journal ofToxicologic Pathology, 38: 62-71, 2010.*

THOMPSON, H.J.; MCGINLEY, J.N; WOLFE, P.; SINGH, M.; STEELE, V.E.; KELLOFF, G.J.; **Ovarian hormone dependence of pre-malignant and malignant mammary gland lesions induced in pre-pubertal rats by 1-methyl-1-nitrosourea in rats.***Carcinogenesis*19:383-388, 1998.

DAKRORY, A.I.; FAHMY, S.R.; SOLIMAN, A.M.; MOHAMED, A.S.; AMER, S.A.M. **Protective and Curative Effects of the Sea Cucumber *Holothuriaatra* Extract against DMBA-Induced Hepatorenal Diseases in Rats**. *BioMed Research International,* vol. 2015, Article ID 563652, 11 pages, doi:10.1155/2015/563652, 2015.

THOMPSON, H.J.; SINGH, M.; MCGINLEY, J.; **Classification of Premalignant and Malignant Lesions Developing in the Rat Mammary GlanAfter Injection of Sexually Immature Rats with 1-Methyl-1-nitrosourea**. *Journal of Mammary Glan Biology and Neoplasia, Vol. 5, No. 2, 2000.*

ALI, H; DIXIT, S; ALI, D; ALQAHTANI, SM; ALKAHTANI, S; ALARIFI, S. **Isolation and Evaluation of anticancer efficacy of stigmasterol in a mouse model of DMBA-induced skin carcinoma**. *Drug Design, Development and Therapy,* 28;9:2793-800, doi: 10.2147/DDDT.S83514, 2015.

NIU, Z.; LIU, Q.; WANG, M.; ZHOU, L.; YAO, L.; LIAO, Q.; ZHAO, Y.**Changes in the Expression of Glucose-regulated Protein 78 in the Occurrence and Progression of Pancreatic Cancer in Mouse Models**. *ACTA, AcademiaeMedicinaeSinicae,*37(3):259-63, doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.002, 2015.

CHUFFA, L.G.A.; FIORUCI-FONTANELLI, B.A.; MENDES, L.O.; SELVA, F.R.F.; MARTINEZ, M.; FÁVARO, W.J.; DOMENICONI, R.F.; PINHEIRO, P.F.F.; SANTOS, L.D.D.; MARTINEZ, F.E. **Melatonin attenuates the TLR4-mediated inflammatory response through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in an in vivo model of ovarian cancer**. *BioMed Central,* **15**:34, doi:10.1186/s12885-015-1032-4, 2015.

HU, W; ZHAO, G; WANG, C; ZHANG, J; FU, L. **Nonlinear Optical Microscopy for Histology of Fresh Normal and Cancerous Pancreatic Tissues**. *PLoS ONE,* doi: 10.1371/journal.pone.0037962, 2012.

IKEZAKI, S; TAKAGI, M; TAMURA, K. **Natural Occurrence of Neoplastic Lesions in Young Sprague-Dawley Rats**. *JournalofToxicologic Pathology,* 24(1):37-40. doi: 10.1293/tox.24.37, 2011.

HARLEMAN, J.H.; HARGREAVES, A.; ANDERSSON, H.; KIRK, S. **A Review of the Incidence and Coincidence of Uterine and Mammary Tumors in Wistar and Sprague-Dawley Rats Based on the RITA Database and the Role of Prolactin**.*Journal ofToxicologic Pathology,* 40(6):926-30. doi: 10.1177/0192623312444621,2012.

KUDO, K; HOSHIYA, T; NAKAZAWA, T; SAITO, T; SHIMOYAMA, N; SUZUKI, I; TAMURA, K; SEELY, JC. **Spontaneous Renal Tumors Suspected of Being Familial in Sprague-Dawley Rats**.*Journal ofToxicologic Pathology,*25(4): 277–280. doi: 10.1293/tox.25.277, 2012.

ZWICKER, G.M.; EYSTER, R.C.; SELLS, D.M.; GASS, J.H. **Spontaneous Skin Neoplasms in Aged Sprague-Dawley Rats**. *Journal ofToxicologic Pathology,*20(3 Pt 1):327-40, 1992.

SOMMER, M.M. **Spontaneous Skin Neoplasms in Long-Evans Rats**. *Journal of Toxicologic Pathology,*25(5):506-10, 1997.

IKEZAKI,S.;TAKAGI, M.; TAMURA, K. **Natural occurrence of neoplastic lesions in young sprague-dawley rats.** J Toxicol Pathol.. Mar;24(1):37-40, doi: 10.1293/tox.24.37 2011.

REN, X; WU, X; SUI, G; GONG, Z; YAWSON, E; WU, B; LAI, G; RUAN, X; GAO, H; ZHOU, F; SU, B; OLSON, J.R.; TANG, X. **Chronic trimethyltin chloride exposure and the development of kidney stones in rats**. *J ApplToxicol,*35(5):500-7. doi: 10.1002/jat.3054,2015.

ZHANG, C; SHAO, Y; ZHU, QG; LI, Y; JIN, C.L.; WANG, H.P.; ZHOU, L; YU, C; ZHAO, Y.K.; YUAN, G.J.; HU, XP; ZHANG, L; WANG, H. **Establishment and**

characterization of a rat model of hyperphosphatemia. *Genetics and Molecular Researches,*14(3):11089-98. doi: 10.4238,2015.

PALAS, J; MATOS, A.P.; RAMALHO, M. **The Spleen Revisited: Na Overview on Magnetic Resonance Imaging**. *Radiology, Research and Practice,*vol. 2013, Article ID 219297, doi:10.1155/2013/219297, 2013.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO EM TESTE ERGOMETRICO INCREMENTAL

Effects of Sodium Bicarbonate Supplementation In Incremental Exercise Test

SILVA, Vinícius Rissato
Universidade Federal de São Carlos

RENNÓ, André Lisboa
Faculdade de Jaguariúna

Resumo: O limiar anaeróbio vem sendo utilizado na prescrição de intensidades de exercícios para o treinamento e aplicações clínicas esportivas. O limiar é calculado através de variáveis ventilatórias e metabólicas, principalmente pela dosagem do lactato sanguíneo pelo menor valor glicêmico. A busca pela melhora do desempenho físico com redução da fadiga através da alcalose metabólica induzida vem sendo estudada com diversas estratégias de suplementação, como a utilização do bicarbonato de sódio. Este estudo teve como objetivo realizar testes ergométrico incremental com e sem suplementação de bicarbonato de sódio na dose de 0,3 g/kg. Ambos os testes foram desenvolvidos em esteira ergométrica eletrônica com início de velocidade de 5 km/h, havendo aumento de 1 km/h a cada dois minutos, finalizando o teste na exaustão. Para cada velocidade alcançada foram verificados glicemia capilar, frequência cardíaca e avaliação da escala de Borg. Os resultados indicam que a suplementação de bicarbonato retarda o limiar glicêmico (da velocidade de 11 km/h para 14 km/h) sem alterar a frequência cardíaca. Voluntários relataram menor exaustão com a suplementação. Conclui-se que a suplementação de bicarbonato melhora a performance física em teste ergométrico incremental.

Palavras-Chaves: Bicarbonato de Sódio, Teste Ergométrico, Limiar Glicêmco

Abstract: The anaerobic threshold has been used in the prescription of exercise intensities for training and sports clinical applications. The threshold is calculated by ventilatory and metabolic variables, especially the measurement of blood lactate at lower glycemic value. The search for improved physical performance and reduced fatigue through induced metabolic alkalosis has been

studied with different supplementation strategies, the use of sodium bicarbonate. This study aimed to carry out incremental exercise tests with and without supplementation of sodium bicarbonate at a dose of 0.3 g/kg. Both tests were developed in electronic treadmill starting speed of 5 km/h, with an increase of 1 km/h every two minutes, ending the test in the exhaust. For each speed achieved were checked blood glucose, heart rate and evaluation of the Borg scale. The results indicate that supplementation bicarbonate slows the glucose threshold (speed of 11 km/h for 14 km/h) without altering the heart rate. Volunteers reported lower exhaust with supplementation. It is concluded that supplementation bicarbonate improves physical performance in incremental exercise test.

Key Words: Sodium Bicarbonate, Treadmill Test, Glucose Threshold

Introdução

O limiar anaeróbio vem sendo utilizado na prescrição de intensidades de exercícios para o treinamento e aplicações clínicas esportivas, além de extensivamente discutido na fisiologia do exercício a fim de identificar de forma mais precisa suas repostas metabólicas frente ao organismo [7]. Defina-se limiar anaeróbio como a intensidade de trabalho ou consumo de oxigênio, acima da qual ocorre a acidose metabólica [7]. Esta determinação é calculada através de variáveis ventilatórias e metabólicas, principalmente pela dosagem do lactato sanguíneo [15, 12, 7]. Outro parâmetro alternativo para determinar o limiar anaeróbio é a medida da menor glicemia por glicosímetros clínicos [11].

O aumento da captação de oxigênio durante o exercício aumenta a frequência pulmonar e quanto mais intenso for o exercício, maior a contribuição de glicose como substrato energético com aumento da produção de dióxido de carbono. Consequentemente, o acumulo de ácido lático associado a concentração de íons de hidrogênio (H^+) reduz o pH sanguíneo, diminuindo a atividade de enzimas indispensáveis para manutenção da via energética glicolítica [7, 12]. A diminuição do pH também resulta em um déficit na capacidade de ligação do cálcio com a troponina necessária para a formação do processo de contração muscular, tornando-se assim um fator limitante ao

exercício físico de alta [7, 12]. Naturalmente o sistema tampão do organismo age para reduzir a acumulação de íons de hidrogênio (H^+) durante o exercício de alta intensidade e auxiliando na manutenção da potência e no retardamento do início da fadiga [6, 5].

A busca pela melhora do desempenho físico com redução da fadiga através da alcalose metabólica induzida vem sendo estudada com diversas estratégias de suplementação e dosagens a serem utilizadas [5, 6, 3, 7]. A busca do aumento da capacidade de tamponamento químico pela suplementação, que por sua vez retardaria o surgimento da fadiga durante os exercícios anaeróbios de alta intensidade é um fator promissor para a diminuição de processo de fadigas pelo aumento da produção do ácido lático [5].

Dentre os suplementos citados na diminuição da fadiga está o bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) [7]. Este tem sido investigado como um recurso em testes ergogênico, sendo eficaz para aumentar o potencial do sistema tampão, resultando em prevenção de fadiga e melhora de desempenho físico [6]. As doses utilizadas para esta finalidade variam de 0,2 a 0,3 g do suplemento por quilo de massa corporal, sendo a maior dose caracterizada por resultados mais significantes [3].

Embora a ingestão de $NaHCO_3$ apresente efeitos positivos frente ao desempenho de alta intensidade, sua administração pode apresentar efeitos colaterais em alguns indivíduos, como pequenos desconfortos gastrointestinais o que torna sua administração em algumas doses limitadas [15].

Ainda restam dúvidas e interesse em aprimorar mais estudos com o uso deste suplemento, já que vários resultados ainda são inconclusivos e abrangem atividades físicas de alta intensidade com duração menor que cinco minutos, limitando o processo de avaliação [5, 12]. O objetivo do presente estudo é analisar os efeitos da suplementação de $NaHCO_3$ na dosagem de 0,3g/kg de massa corporal frente ao comportamento do limiar glicêmico, comparando seus valores e performance em teste ergométrico incremental e com duração maiores que 5 minutos.

Materiais e Métodos

Voluntários

Foram selecionados seis voluntários do sexo masculino, praticantes de atividade física a pelo menos 1 ano (3 a 5 vezes por semana), com idade entre 25 e 30 anos. Os participantes foram privados do uso de qualquer tipo de suplemento nas últimas 72 horas antes de realizarem os testes, assim como não praticaram nenhum tipo de esforço físico ou sessão de treino nas últimas 24 horas que antecederam os testes.

Para a seleção realizou-se uma anamnésia/entrevista sobre a saúde dos voluntários e sendo portadores de doenças metabólica, endócrina, cardíaca e usuários de medicamentos não foram incluídos no estudo.

Todos os procedimentos seguiram as recomendações do Comitê de Ética e Pesquisa utilizando os termos de consentimento para participação do estudo. O trabalho foi aprovado pelo CEP – FAJ Nº 1.744.831.

Teste Ergométrico Incremental

Os voluntários realizaram dois testes (Teste 1 - sem suplementação e Teste 2 - com suplementação) sendo o Teste 2 realizado 72 horas após o Teste 1. O Teste 1 (controle) não teve administração do suplemento proposto e o Teste 2 houve administração por via oral de 0,3g/kg de bicarbonato de sódio diluído em 200 ml de água filtrado, 30 minutos antes do início do teste ergométrico. Ambos os testes foram desenvolvidos em esteira ergométrica eletrônica com início de velocidade de 5 km/h, havendo aumento de 1 km/h a cada dois minutos - o teste finalizou quando os voluntários relataram exaustão ou interrupção do exercício por algum outro fator limitante [5]. Para cada velocidade alcançada foram verificados: (1) glicemia capilar (25 uL de sangue capilar coletados das extremidades dedos dos membros superiores através de lancetas descartáveis e analisadas através do glicosímetro Bayer Contour TS); (2) Frequência Cardíaca (método não invasivo - através de frequencímetro de monitor cardíaco - previamente alocado na região do peito - Marca Polar®); e (3) Avaliação da Escala de Borg.

Determinação da Glicemia Capilar

Os valores glicêmicos foram avaliados através de amostras de sangue periférico (25 µl), coletados nos dedos dos membros superiores e avaliados por um glicosimetro digital (Bayer modelo ContourTS®).

A determinação do limiar anaeróbio foi considerada pelo menor valor glicêmico encontrado durante cada teste [16].

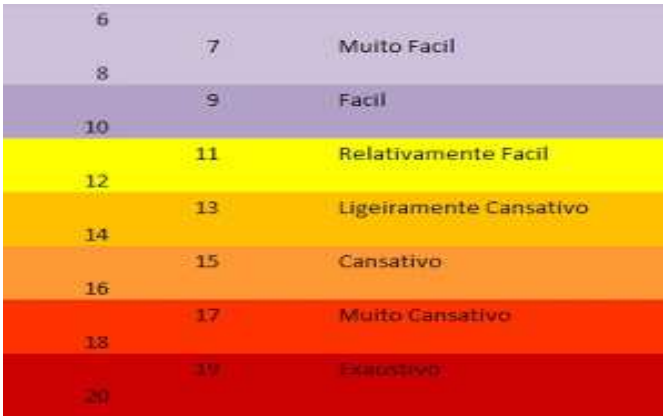
Frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) foi acompanhada através de um método não invasivo, utilizando um transmissor alocado na peitoral (Polar®). A frequência cardíaca foi avaliada através dos batimentos por minuto (bpm).

Escala de esforço subjetivo (Borg)

Para a avaliação do nível de esforço em cada estágio, o voluntário classificou cada etapa seguindo a escala de esforço subjetivo de Borg (Tabela 1). Os voluntários escolheram o número de 6 a 20 para caracterização de cada etapa.

Tabela 1. Escala de Esforço Subjetivo de Borg.



Análise estatística

Todos os gráficos foram realizados pelo software GradPad Prism V4 para Windows.

Resultados

Foi analisado a frequência cardíaca através de métodos não invasivos. Os resultados são ilustrados no gráfico 1. Não houveram diferenças significativas entre os Testes Controle e o Teste com suplementação.

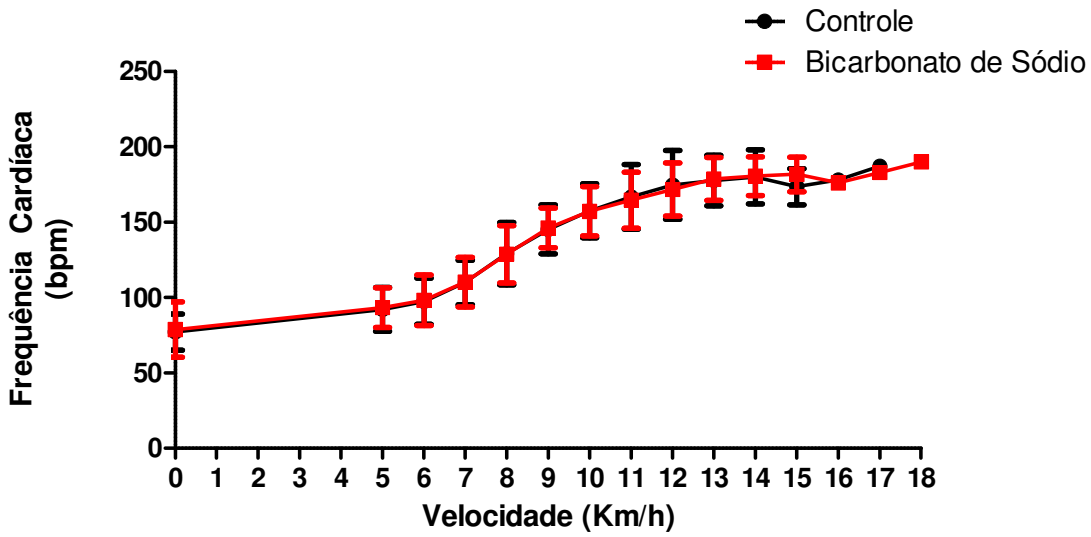


Figura 1. Frequência Cardíaca – Batimentos por minuto (bpm) no Teste Controle (Controle) e no Teste com Suplemento (Bicarbonato de Sódio 0,3 g/Kg). Pontos representam média±desvio padrão.

Na tabela 2 é demonstrado a escala de Borg em cada velocidade finalizada. Observa-se que no teste com a suplementação o índice da escala numérica relatada pelos voluntários diminuiu, indicando menores processos cansativos/exaustivos no esforço físico. Quatro voluntários (Voluntário 1, 2, 4 e 5) atingiram uma velocidade maior utilizando previamente o suplemento antes do esforço físico. O voluntário 3 parou o teste com suplementação por relatar desconforto gastrointestinal. Os efeitos observados pós suplementação na dose proposta foram: desconforto gastrointestinal (2/6) e eructação (4/6).

Para avaliação do lactato foi utilizado como indicador biológico o limiar glicêmico. Na Figura 3 é possível observar a média da glicemia nos dois testes. Antes de atingir a velocidade de 15 km/h, o limiar glicêmico sem a suplementação foi atingida na velocidade de 11 km/h (glicemia: 74,17 mg/dl) e com a utilização do bicarbonato de sódio o limiar glicêmico foi observado na velocidade de 14 km/h (glicemia: 61 mg/dl). Em ambos os grupos é possível observar uma queda dos índices glicêmicos na velocidade de 15 km/h no

controle (glicemia: 66,5 mg/dl) e com suplementação (glicemia: 54,66 mg/dl). Não houveram diferenças significativas entre os grupos.

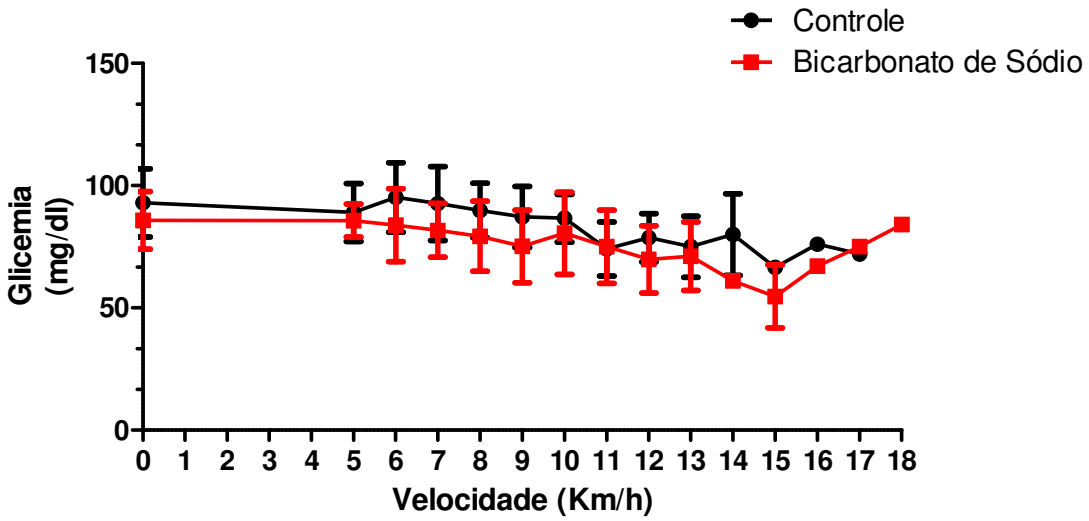


Figura 2. Glicemia Capilar (mg/dl) no Teste Controle (Controle) e no Teste com Suplemento (Bicarbonato de Sódio 0,3 g/Kg). Pontos representam média±desvio padrão.

6 KM/H	**7**	**6**	**8**	**7**	**9**	**6**	**6**	**6**	**6**	**7**	**7**	**6**
7 KM/H	7	7	8	8	10	7	6	6	10	9	8	8
8 KM/H	9	8	9	11	12	8	7	7	12	10	9	9
9 KM/H	12	9	13	13	14	10	8	8	12	11	10	10
10 KM/H	14	11	15	14	15	12	10	9	13	12	13	13
11 KM/H	16	13	17	16	17	15	12	9	14	12	15	14
12 KM/H	17	15	20	19	19	17	14	10	15	13	17	15
13 KM/H	20	17	-	20	19	17	15	11	17	14	18	17
14 KM/H	-	20	-	-	20	-	16	14	20	16	19	17
15 KM/H	-	-	-	-	-	-	17	15	-	18	20	20
16 KM/H	-	-	-	-	-	-	18	16	-	-	-	
17 KM/H	-	-	-	-	-	-	19	17	-	-	-	
18 KM/H	-	-	-	-	-	-		20	-	-	-	

Tabela 2. Escala de Esforço Físico de Borg no teste Controle e no Teste com Suplementação em seis voluntários.

Discussão

Bicarbonato de sódio é um suplemento consumido previamente em exercícios físicos com objetivo de melhorar a performance física [11, 7, 9]. Sugere-se que o uso desta substância auxilia os atletas em eventos fisiológicos dependentes da glicólise anaeróbia [12]. Glicólise anaeróbia pode levar a processos de acidose metabólica, acidose intramuscular e fadiga muscular esquelética, consequência do aumento da produção de íon H^+ fora e dentro da célula muscular [7, 4]. Há hipóteses que bicarbonato de sódio contribua na neutralização deste processo ao regular o pH plasmático reduzindo processos de fadiga muscular [7].

Em nosso estudo foi proposto uma avaliação com e sem suplementação de bicarbonato de sódio na dose aguda de 0,3 g/Kg por via oral em teste ergométrico incremental. Foram avaliados parâmetros como a frequência cardíaca e a glicemia. Com a suplementação não houveram alterações significativas na frequência cardíaca. Com o aumento da velocidade, os batimentos cardíacos por minuto aumentaram, porém sem significância entre os testes realizados. Estes resultados entrem em concordância de outros estudos que revelam que bicarbonato não altera parâmetros cardíacos [9].

A avaliação da glicemia teve como objetivo extrapolar limiares de lactato plasmático. Sabe-se que o limiar glicêmico em um exercício/esforço físico correlaciona-se diretamente com o limiar do lactato [14, 16]. Em nossos resultados é possível observar limiar glicêmico (com e sem suplemento) na velocidade de 15 km/h, porém apenas 3 voluntários conseguiram concluir esta velocidade. Em velocidades onde todos os voluntários concluíram, foi possível observar limiar glicêmico sem suplemento na velocidade de 11 km/h e com suplemento na velocidade de 14 km/h. Este resultado pode indicar que a suplementação pode retardar a produção de lactato, com aumento do rendimento físico. Esta evidência é reforçada pela análise da escala de Esforço de Borg, principalmente após 11 Km/h, no qual os participantes relataram (pela pontuação da escala) um menor esforço físico com suplemento em relação ao teste sem o bicarbonato.

Dos seis voluntários, quatro conseguiram atingir velocidades maiores com a suplementação (Voluntário 1, 2, 4 e 5), um não teve diferença na velocidade final concluída (Voluntário 6) e um obteve uma velocidade menor com a suplementação em comparação ao teste controle (Voluntário 3). No voluntário 3 foi relatado desconforto gastrointestinal leve após a suplementação impossibilitando a finalização do teste. Sabe-se que a dose utilizada no teste (0,3 g/Kg) é segura, mas cita-se na literatura relatos como desconfortos gastrointestinais como gases, vômitos, flatulência e diarreia [9]. Apenas dois voluntários relataram tais efeitos pós-suplementação.

Pelo estudo promovido sugere-se que a suplementação de bicarbonato de sódio antes de um treino ergométrico incremental, na dose de 0,3 mg/Kg por via oral, aumenta o rendimento e retarda a fadiga/exaustão. Pelo limiar glicêmico é possível evidenciar que o bicarbonato pode retardar a produção de lactato, contribuindo para a performance física proposta.

Referências

Aquino, D.C.; Navarro, A. C.; Navarro, F. Os efeitos do bicarbonato de sódio na concentração de lactato e na performance de corredores de meio fundo e fundo. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, São Paulo; 16(3): 412- 424; 2009.

Araujo, S.S.; Mesquita, T.R.; Bastos, A.A. Detrerminação do limiar anaeróbio através de esforço progressivo em atletas universitários. Perspectivas online; 14(4): 147- 154; 2010.

Carr, A. J.; Hopkins, W. G.; Gore, C. J. Effects of acute alkalosis and acidosis on performance: a meta-analysis. Sports Medicine; 10(41): 801 - 814; 2011.

Danaher, J.; Gerber, T.; Wellard, R. M.; Stathis, C. G. The effect of β-alanine and NaHCO3 co-ingestion on buffering capacity and exercise performance with high-intensity exercise in healthy males. European Journal of Applied Physiology; 114(8): 1715; 2014.

Deriso, E. M.; Motoyama, Y.L.; Pereira, P. E.; Azevedo, P. H.; Jesus, G. E.; Botero, J. P. Efeitos da suplementação de bicarbonato de sódio em um teste ergométrico de esforço crescente em homens recreacionalmente ativos. Revista Brassileira de Nutrição Esportiva; 8(43): 4 - 9; 2014.

Douroudos, I. I.; Fatouros, I. G.; Gourgoulis, V.; Jamurtas, A. Z.; Tsitsios, T.; Hatzinikolaou, A.; Margonis, K.; Mavromatidis, K.; Taxildaris, K. Dose-related effects of prolonged nahco3 ingestion during high-intensity exercise. Medicine and science in sports and exercise; 10(38): 1746; 2006.

Egger, F.; Meyer, T.; Such, U.; Hecksteden, A. Effects os Sodium Bicarbonate on High-intensity Endurance Perofrmance in Cyclists. PloS one; 9(12); 2014.

Junior, A. H.; Painelli, V. S.; Sauders, B.; Artiolli, G. G. Nutritional Strategies to Modulate Intracellular and Extracellular Buffering Capacity During High-Intensity Exercise. Sports Medicine; 45: 71 - 81; 2015.

Kahle, E, L.; Kelly, V. P.; Eliot, A. K.; Weiss, P. W. Acute sodium bicarbonate loading has negligible effects on resting and exercise blood pressure but causes gastrointestinal distress. National Institutes of Health; 33(6): 479 – 486; 2014.

Krustrup, P.; Ermidis, G.; Mohr, M. Sodium bicarbonate intake improves high-intensity intermitente exercise performance in trained Young men. Journal of the International Society of Sports Nutrition; 12:25; 2015.

Malachias, P. C.; Zabaglia, R.; Souza, T. M. Determinação do limiar anaeróbio utilizando o glicosímetro clínico. Rev Ciênc Biol Saúde; 2: 82-8; 2007.

Marriot, M.; Krustrup, P.; Mohr, M. Ergogenic effects of caffeine and sodium bicarbonate supplementation on intermitente exercise performance preceded by intense arm cranking exercise. Journal of the International Society of Sports Nutrition; 12:13; 2015.

Mcnaughton, L. R.; Gough, L.; Deb, S.; Bentley, D.; Sparks, S. A. Recent Developments in the use of Sodium bicarbonate as an Ergogenic Aid. Current Sports Medicine reports; 15(4): 233; 2016.

Olveira, J. C.; Baldissera, V.; Simões, H. G.; Perez, S. E.; Aguiar, A. P.; Azevedo, P. H. Identificação do limiar de lactato e limiar glicêmico em exercícios resistidos. Rev Bras Med Esporte; 12(6): 1-6; 2006.

Oöpik, V.; Timpmann, S.; Kadak, K.; Medijaines, L.; Karelson, K. The Effects of Sodium Citrate Ingestion on Metabolism and 1500-m Racing Time in Trained Female Runners.J Sports Sci Med; 7(1): 125 - 31; 2008.

Simões, H. G.; Campbell, C. S.; Baldissera, V.; Denadai, B. S.; Kokubun, E. Determinação do limiar anaeróbio por meio de dosagens glicêmicas e lactacidêmicas em testes de pista para corredores. Rev Paul Educ Fís; 12(1): 17- 30; 1998.

Simões, H.G.; Campbell, C. S.; Kushnick, M. R.; Nakamura, A.; Katsanos, C.S.; Baldissera, V. Blood glucose threshold and the metabolic responses to incremental exercise tests with and without prior lactic acidosis induction. Eur J Appl Physiol; 89(6):603-11; 2003.

AYAHUASCA: QUEBRA DE PARADIGMAS POR MEIO DE UMA ABORDAGEM RELIGIOSA, CULTURAL E CIENTÍFICA

Ayahuasca: Breaking paradigms by an approach through religious, cultural and scientific

SILVA, Danielle Miyada da
Faculdade de Jaguariúna

DELINOCENTE, Stefanie
Faculdade de Jaguariúna

SOUZA, Vanessa Helena da Silva.
Faculdade de Jaguariúna

Resumo: O uso ritualístico do chá de *Ayahuasca*, obtido a partir de plantas amazônicas e mais conhecido como Chá do Santo Daime, tem sido alvo de discussões nas esferas políticas, científicas e culturais no Brasil e em países como Estados Unidos e Japão. Há alegações de que o chá pode ser prejudicial, causar toxicidade e até despertar comportamentos atípicos com manifestação de alucinações e visões hipnagógicas, enquanto outros relatos descrevem benefícios advindos do uso do mesmo. Portanto, como uma forma de desmistificar e entender as aplicabilidades do chá do Santo Daime, as diferentes religiões, as influências culturais, perfil tóxico, mecanismo de ação no organismo humano e a procura pela quebra de paradigmas relacionados ao consumo de substâncias psicoativas como via alternativa para o tratamento de dependência química, esta revisão foi desenvolvida e espera-se com ela, conseguir uma abordagem reflexiva e crítica sobre as vantagens, desvantagens e a representatividade científica do chá de *Ayahuasca*.

Palavras-chaves: *Ayahuasca*, chá do Santo Daime, psicoativo.

Abstract: The ritualistic use of *Ayahuasca* tea, made from amazonian plants, and better known as *Santo Daime* tea, has been the subject of discussions in the political, scientific and cultural in Brazil and in countries like United States and Japan. There are claims that tea can be harmful, cause toxicity and even wake atypical behaviors manifestation of hallucinations and hypnagogic visions, while others report benefits from the use of the same, so as a way to demystify and understand the applicability of *Santo Daime* tea, the different religions, cultural influences, toxicity profile, mechanism of action in the human body and the search for break of paradigms related to the consumption of psychoactive substances as an alternative approach for the treatment of addiction, this review was developed and is expected to her, get a reflective and critical approach of the advantages , disadvantages and scientific representation of *Ayahuasca* tea.

Keywords: *Ayahuasca*, Santo Daime tea, psychoactive.

Introdução

O termo *Ayahuasca* é originário da língua *Quéchua* (língua utilizada em países como Bolívia, Peru e Equador) e significa "corda dos mortos" [17].

Sua representatividade está associada à força espiritual da planta e ao poder psicoativo obtido a partir de diferentes espécies de plantas amazônicas [17]. Sua utilização é feita por povos indígenas na região amazônica por mais de quatro mil anos [10]. Seu uso está cada vez mais difundido no Brasil, Colômbia, Peru, Venezuela, Bolívia e Equador, mas também é utilizado em países como Espanha, França, Holanda, Estados Unidos e Japão estando em constante expansão e sendo alvo de discussões políticas, científicas e culturais [17-18].

Como principal característica do efeito do uso do chá, podemos citar a presença de visões e alucinações hipnagógicas, muitas vezes associadas à forma de interpretação da sua ação por parte do indivíduo que faz uso do chá [10] ou até por interferência do ambiente e condições que o cerca [17-18].

Para uso religioso/ritualístico, a *Ayahuasca* deu origem à três principais religiões: "Santo Daime" (que possui influências do catolicismo popular, do espiritismo kardecista, dos cultos afro e do xamanismo e surgiu por volta da segunda década do século XX, em Rio Branco/AC), a "Barquinha" (que também possui influência de religiões afro e catolicismo, porém, a maior influência é da Umbanda e surgiu em 1940, também em Rio Branco/AC) e a "UDV – União do Vegetal" (que possui embasamento numa doutrina cristã reencarnacionista e foi fundada em 1961, em Porto Velho/RO) [17]. Todavia, há diversas formas de realização de cultos e reuniões que não são, necessariamente, vistas como instituições, mas que fazem o uso da planta como forma de obtenção de cura e/ou bem estar [10].

No início do século XX, o uso da *Ayahuasca*, foi disseminado também entre os seringueiros, os ribeirinhos e agricultores, tornando este um novo contexto cultural do uso da planta [18].

O uso religioso da planta foi reconhecido em 2004 pelo CONAD (Conselho Nacional Antidrogas) através da Resolução n° 5/2004 e ratificado pela Resolução n° 1/2010 [9]. Por meio dessa legalização, um grupo multidisciplinar foi designado para realizar pesquisas acerca do uso da

Ayahuasca e estabelecer quais a medidas necessárias para que isso se tornasse algo sério e de uso estritamente ritualístico [14-15].

As substâncias químicas da *Ayahuasca* que exercem efeito psicoativo são: as β-carbolinas (provenientes do cipó *Banisteriopsis caapi* e que tem poder de inibir a MAO (monoamina oxidase)) e a Dimetiltriptamina (DMT – proveniente das folhas da *Psychotria viridis*), um alcaloide de ação ultra rápida cujo efeito no ser humano já é cientificamente comprovado [17-18]. Ambas atuam sinergicamente sobre os níveis de serotonina no cérebro [10]. Quando ingerida isoladamente e por via oral, a DMT pode ser degradada pela MAO e por isso, é associada às β-carbolinas, compostos que agem inibindo essa enzima permitindo assim, a ação psicoativa da planta[18].

Estudos de Toxicidade também são desenvolvidos com a intenção de verificar se o uso indiscriminado do chá de Santo Daime pode representar grandes perigos mesmo no contexto religioso e recreativo [4-8].

A *Ayahuasca* vem sendo muito utilizada para os estudos nas áreas de neurofarmacologia, neurofisiologia e psiquiatria para obtenção de resultados relevantes no que diz respeito a estados alterados de consciência [5].

Diversos relatos e estudos apontam o uso da *Ayahuasca* como uma via alternativa no tratamento de dependência química e outros males, visando acima de tudo, o bem estar físico e emocional das pessoas, tratando-as em sua totalidade, de forma holística [3-7-9-10-19].

O efeito do chá é diretamente relacionado com a fé e crença daquele que ingere, e isso, foi abertamente explanado na resolução nº 1/2010 da CONAD. Por isso, a aprovação do uso com fins religiosos pode, também, acabar refletindo positivamente no âmbito de tratamento das dependências químicas e alcoólicas [10-15].

Aspectos religiosos, políticos, culturais e sociais.

O uso ritualístico da planta é altamente institucionalizado nos dias atuais. A crença no efetivo poder curativo e a aceitação das suas formas de exercer o poder psicoativo são elementos essenciais para a contínua eficácia do chá. Os povos que utilizam esta planta afirmam receber grandes benefícios como o alcance de bem estar físico, emocional além de outros benefícios como a libertação de dependência química e da depressão. Os cultos

"Ayahuasqueiros" possuem, atualmente, instituições legalmente formadas e os preceitos dessa crença são amplamente divulgados entre os que aceitam participar da religião [6-10].

Um episódio ocorrido em 2010 e envolvendo o consumo do chá do Santo Daime, levantou grande polêmica sobre o uso de psicoativos em rituais religiosos. O assassinato do cartunista Glauco Vilas Boas, cometido por um indivíduo esquizofrênico que havia começado a frequentar os rituais e a consumir o chá do Santo Daime [19].

O Santo Daime contém a substância Dimetiltriptamina, que age sobre os receptores dopaminérgicos do cérebro potencializando o desarranjo químico e acentuando a desorganização cerebral [19-20], logo, os casos pré-existentes de esquizofrenia podem ser agravados com o consumo do chá. Essa associação da substância química com o quadro clínico do assassino foi o que acabou levando o mesmo a cometer o crime, conforme constatado pelas autoridades criminais e de saúde. Por isso, é importante que sejam estabelecidas todas as medidas de prevenção a possíveis interações que o chá possa ter com drogas de abuso, álcool e/ou doenças e que as pessoas sejam alertadas sobre este risco caso queiram participar dos "cultos" [19-20].

O uso do chá de *Ayahuasca* chegou a ser considerado como um Patrimônio Cultural Nacional no Brasil e as religiões ayahuasqueiras são assimiladas por outras fés e reconhecidas pelas autoridades, aumentando cada vez mais o número de adeptos. Todavia, o uso dessa substância e toda a sua representatividade em determinados grupos sociais ainda é ignorada por grande parcela da sociedade e o uso de uma substância psicoativa de forma religiosa é vista com preconceito [19-20].

Além do uso religioso ou científico, a aplicabilidade do chá de *Ayahuasca* também se mostra promissor na ótica da saúde pública, principalmente podendo atuar junto às medidas públicas para recuperação e reinserção social de moradores de rua, por exemplo [2-3-6].

Instituições não governamentais (como a Unidade de Resgate Flor das Águas Padrinho Sebastião, localizada em São Paulo/SP) atuam de forma filantrópica, na recuperação de moradores de rua, que muitas vezes acabam se envolvendo com drogas de abuso e que perdem o sentido da vida. Na terapêutica adotada para recuperação destes indivíduos, o uso do chá de

Ayahuasca se mostra bem efetivo e eficaz [7]. Com o mesmo pensamento de eficácia terapêutica, um estudo envolvendo frequentadores da cracolândia também possibilitou a constatação de que o chá de Santo Daime representa uma alternativa viável de recuperação para os viciados em crack [3].

Mecanismos farmacológicos da *Ayahuasca*

A composição mais conhecida da *Ayahuasca* é a mistura do cipó de *Banisteriopsis caapi* e da planta *Psychotria viridis* [1-12-18].

Nelas estão presentes alcaloides, ou seja, compostos nitrogenados que possuem propriedades farmacológicas podendo ser benéficas ou maléficas ao organismo [1-12-18].

No cipó *Banisteriopsis* estão presentes os alcaloides da família β-carbolinas, a qual é composta pela harmina, harmalina e tetrahidroharmina (THH), sendo a harmina a mais abundante. O mecanismo de ação dessas substâncias é a inibição reversível da MAO (monoamina oxidase), ou seja, ao inibir essa enzima não ocorre a metabolização de monoaminas como a noradrenalina, dopamina e serotonina, assim, deixando-as livres na fenda sináptica [1-12-18].

Já na planta *Psychotria viridis,* a substância presente é o N,N-dimetiltriptamina (DMT). Um alcaloide de ação ultrarrápida, cujo mecanismo de ação é a afinidade com os receptores de serotonina [1-12-18].

A DMT não tem a capacidade de produzir seus efeitos quando ingerida isoladamente, isso porque a mesma é degradada pela MAO. Contudo, é necessária a associação deste composto com as β-carbolinas, para que, assim, a DMT consiga chegar até o sistema nervoso central e realizar sua ação [1-12-18].

Estudos relatam que a *Ayahuasca* não causa dependência e nem tolerância, pois membros das religiões ayuasqueiras mesmo após muitos anos de consumo não precisaram aumentar a dose do chá, pelo contrário, muitos até diminuíram as doses e obtiveram os mesmos efeitos [1-12-18].

As reações esperadas ao se ingerir o chá de Santo Daime são náuseas, vômitos e diarreia. Contudo, sintomas de hipertensão, palpitação, taquicardia, tremores, midríase, euforia, excitação agressiva, comprometimento da

coordenação motora e sonolência são frequentemente relatas, e, uma resposta para tais reações é devido a ação dos receptores de serotonina [1-12-18].

Estudos de Toxicidade

Estudos de Toxicidade com ratos (*in vivo*) já foram realizados possibilitando a constatação de que os níveis ingeridos em rituais são teoricamente seguros (250 a 600 mL) e que a ingestão do chá realmente representa uma influência nas respostas neurais mediadas por vias serotoninérgicas, como a diminuição de atividade motora. Foram observadas intensidades diferentes nos resultados para machos e fêmeas, possibilitando inferir que os efeitos em homens e mulheres podem ser diferenciados [4-8].

Tais efeitos, que normalmente duram de uma a uma hora e meia, podem ser potencializados e até mesmo prejudiciais, se a quantidade de chá ingerida for muito elevada e/ou concomitante com outras substâncias psicoativas, podendo causar efeitos indesejados como: genotoxicidade (lesão do material genético) e citotoxicidade (lesão celular) [3].

Efeitos como alucinações, hipertensão, taquicardia, náusea, vômito e diarreia podem ser observados após o uso do chá. Quadros como Desequilíbrio Eletrolítico e Desidratação (devido a vômito e diarreia) também podem ocorrer. Devido a possibilidade de aumento abrupto de Serotonina, há perigo do indivíduo sofrer uma Síndrome Serotoninérgica, cujos sintomas e complicações são agitação, alterações mentais, tremores, ataxia, coma, convulsões e rabdomiólise [2].

Classes de risco para o uso do chá de *Ayahuasca*

Algumas classes são consideradas de risco para o consumo do chá, devido ao efeito fisiológico e atuação dos compostos químicos no Sistema Nervoso Central. Grávidas, Portadores de Esquizofrenia, Depressão, Transtornos bipolares e outros estados alterados da consciência não devem realizar o uso do chá, pois podem induzir síndrome serotoninérgica, coma, convulsões e rabdomiólise [2].

As religiões ayahuasqueiras costumam utilizar uma ficha de anamnese que visa a constatação de possíveis “participantes de risco” através de perguntas como: Você já teve a experiência de ver ou ouvir coisas que os

outros não podiam ver ou ouvir? Você já teve a sensação de estar sendo perseguido ou já se sentiu ameaçado por alguém? Você já teve a sensação de não conseguir ordenar os pensamentos em sua cabeça, por horas ou dias? Você já viveu alguma situação em que seus pensamentos estavam muito acelerados, que você não conseguia acompanhá-los? Caso a resposta seja afirmativa, para qualquer uma delas, uma avaliação individual então é feita antes de considera-la apta a frequentar os cultos do Santo Daime, já considerando as recomendações do CONFEN (Conselho Federal de Entorpecentes) e SENAD (Secretaria Anti-drogas) de que esquizofrênicos psicóticos e pessoas com transtorno bipolar deveriam ser tratados como nível crítico de participantes ou excluídos da possiblidade de frequentar os cultos e deveriam ser devidamente assistidos por psiquiatra [(20)].

Medicamentos e alimentos que não devem ser misturados com o chá do Santo Daime

As substâncias chamadas de serotoninérgicas, se consumidas concomitantemente com o chá de Santo Daime podem trazer problemas. Medicamentos antidepressivos cujos mecanismos de ação são IRSR (inibidores reversíveis da receptação de serotonina) e IMAO (inibidores da monoamina oxidase) não devem ser utilizados concomitantemente com o chá, pois podem aumentar a serotonina no cérebro, causando uma potencialização do efeito do Daime, com isso, acarretando uma crise hiper serotoninérgica, cujos principais sintomas são: alterações mentais, agitação, arrepios, espasmos musculares [(20)].

Antidepressivos mais modernos e não tão específicos à serotonina como a sertralina e paroxetina também devem ter um acompanhamento psiquiátrico, caso o paciente manifeste interesse de participar dos rituais [(20)].

Alguns alimentos devem ser evitados ao se tomar o chá do santo Daime, como por exemplo alimentos que contenham tiramina. A tiramina é uma monoamina encontrada na corrente sanguínea, cuja principal função é a liberação de catecolaminas para realizar o controle da pressão sanguínea. Esta monoamina pode ser encontrada em alimentos ricos em proteínas, laticínios e alimentos fermentados [(1-12)].

A tiramina pode ser prejudicial a saúde devido sua metabolização ser realizada pela MAO, e ao realizar a ingestão do chá, a MAO será inibida pela β-carbolinas, e, consequentemente, os níveis de tiramina aumentarão na corrente sanguínea. Os índices elevados desta monoamina podem causar a síndrome serotoninérgica, cujos principais sintomas são euforia seguida de tremores [(1)].

Contudo, como a inibição da MAO pela *Ayahuasca* é reversível e de curta duração o mais provável é que a tiramina não acumule de forma perigosa, porém é recomendável tomar os devidos cuidados [(1)].

Tratamento de Dependência Química e Alcoolismo

Nos últimos tempos, algumas drogas psicoativas vêm sendo consideradas para o tratamento alternativo de dependência química e alcoolismo, e a *Ayahuasca*, por possuir propriedades que exercem efeitos ansiolíticos, antidepressivos e para terapias de pânico vem sendo cada vez mais vista com uma via alternativa para superação de dependência química e alcoolismo [(10-19)].

A eficácia de uma terapia com a utilização do chá de *Ayahuasca*, no âmbito científico, depende não só da fé e crença do indivíduo, mas também de uma normatização que estabeleça níveis efetivamente seguros, correlacionando a dose letal e até variáveis no mecanismo de ação farmacológica [(10)].

Relatos de dependentes químicos apontam que o uso do chá não só possibilitou o distanciamento do vício, mas também uma reconstrução de caráter, valores, pensamentos e estilo de vida [(10-17)].

Estudos realizados no “Projeto Hoasca” que investigou os efeitos proporcionados pelo uso da *Ayahuasca* a longo prazo, demonstrou efeitos benéficos da ingestão do chá em pessoas com histórico de alcoolismo, abuso de substâncias químicas, violência doméstica e outros comportamentos alterados [(1).]

Embora os efeitos benéficos sejam reais, ainda há questões sociais e políticas que não permitem a instauração do consumo do chá de *Ayahuasca* como uma alternativa terapêutica legalmente reconhecida. Por questões ainda não elucidadas, o uso do chá, é ainda, visto apenas como “recreativo” ou “ritualístico” [(10-14-15)].

Ayahuasca e a cura da Depressão

A depressão é uma doença que afeta milhões de pessoas e é caracterizada por alterações emocionais, tendo como principal característica a tristeza. Há mais de 50 anos, esta doença é tratada com medicamentos que inibem a recaptação de serotonina. Esta classe de medicamentos tem como objetivo principal aumentar os níveis de serotonina na fenda sináptica, desta forma, sendo responsável por fornecer sensação de bem estar ao paciente, e, consequentemente, melhorando seu quadro clínico [1-2].

A *Ayahuasca*, por sua vez, possui em sua composição β-carbolinas que aumentam os níveis de serotonina no cérebro através da inibição da MAO, desta forma, permitindo que a DMT exerça seu efeito psicoativo [2].

Alguns testes clínicos foram realizados a fim de avaliar o desempenho da *Ayahuasca* frente à depressão. Através da administração de uma dose do chá em seis pacientes internados em uma clínica psiquiátrica cujo diagnóstico era depressão, os resultados obtidos foram satisfatórios, uma vez que, os sintomas reduziram em até 21 dias [18].

Contudo, frente ao comprovado mecanismo de ação da depressão e relatos científicos, o uso do chá de *Ayahuasca* pode representar uma via de tratamento alternativo em relação ao tratamento medicamentoso, que é mais agressivo devido às suas reações adversas [11], porém, sempre com o devido acompanhamento médico.

Ayahuasca e o Tratamento de Câncer

O câncer, segundo alguns pesquisadores é a doença do século, pois vem afetando cada vez mais pessoas ao redor do mundo todo. Por esse motivo, cada vez mais subsídios privados e públicos estão sendo destinados para pesquisas nesta área [20].

Uma terapia alternativa a se considerar para o tratamento de câncer de próstata, ovário, útero, estômago, mama, cólon e cérebro é a utilização do chá de *Ayahuasca*, pois a nível celular, os compostos químicos do chá podem interferir nas células tumorais equilibrando o metabolismo e induzindo à apoptose. O mecanismo de ação é bem simples. A harmina (presente na

Banisteriopsis caapi e pertencente à classe das β-carbolinas) atua inibindo a enzima MAO (Monoamina Oxidase). Com isso, a DMT – Dimetiltriptamina (presente na *Psychotria viridis)* não será degradada e irá acessar a corrente sanguínea. Em seguida, a Harmina diminui a proliferação de vasos sanguíneos ao redor do tumor e diminui a proliferação das células cancerígenas, ativando as vias de apoptose. No local no tumor, a DMT é transportada para o interior da célula por meio de transportadores específicos (SEMT e VRAT2) e interage com o receptor intracelular (sigma1). O Receptor, por sua vez, irá mediar o influxo de cálcio na mitocôndria e modular os canais iônicos da membrana celular. Logo, irá promover o equilíbrio do metabolismo e induzirá a apoptose (morte programada) das células tumorais [(20)]. Desta forma, a redução ou exclusão do tumor podem ser alcançadas com o consumo do chá de *Ayahuasca* [(20)].

Considerações finais

As religiões Ayahuasqueiras possuem vertentes devidamente institucionalizadas e o uso ritualístico do chá é legalmente reconhecido pelo CONAD (Conselho Nacional Antidrogas). Pelo fato de ser uma substância com poder alucinógeno, o uso ainda enfrenta bastante preconceito, no entanto, deve-se considerar as diversas vantagens que os efeitos dos compostos ativos do chá podem trazer à ciência no tratamento alternativo de diversos males. A luta pela conscientização dos possíveis efeitos tóxicos e cuidados necessários é constante por meio de entidades científicas do mundo todo, porém, desde que o uso não seja abusivo, os níveis consumidos atualmente nos rituais são efetivamente seguros. Logo, o chá de *Ayahuasca* representa uma alternativa terapêutica otimista e inovadora frente ao atual cenário da ciência moderna.

Referências Bibliográficas

Ayahuasca: uma revisão da literatura científica. Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas, dez. 2013. Disponível em: <http://uniad.org.br/images/stories/publicacoes/outras%20drogas/Ayahuasca.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2016.

COSTA, M. C. M., FIGUEIREDO, M. C., CAZENAVE, S. O. S. **Ayahuasca: uma abordagem toxicológica do uso ritualístico.** Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo, v. 32, n. 6, nov/dez. 2005.

COSTA, R. **Observações sobre usos diversos e diferentes formas de dependência: de um pronto-socorro espiritual que usa ayahuasca à cracolândia.** Saúde & Transformação Social, Florianópolis, v. 4, n. 2, p. 167-178, 2013.

DA MOTTA, L. S. G. **Toxicidade Aguda, Neurotoxicidade, Toxicidade Reprodutiva e Embriotoxicidade do Chá Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*) em ratas Wistar**. Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

DE SOUZA, P. A. **Alcaloides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos "estados alterados da consciência" induzido por alucinógenos.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, v.13, n. 3, p.349-358, 2011.

GARRIDO, R. G., SABINO, B. D. **Ayahuasca: entre o legal e o cultural. Saúde, Ética & Justiça.** Revista Saúde, Ética & Justiça, v. 14, n. 2, p.44-53, 2009.

GOMES, B. R. **O sentido do uso ritual da ayahuasca em trabalho voltado ao tratamento e recuperação da população em situação de rua em São Paulo**. Biblioteca Virtual em Saúde, São Paulo, p. 174, 2011.

JUNIOR, W. M. **Estudo do perfil genotóxico, citotóxico, neurocomportamental e bioquímico da ayahuasca em ratos *Wistar*tratados com dose única.** Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

LABATE, B. C., SANTOS, R. G., ANDERSON, B., MERCANTE, M., BARBOSA, P. C. R. **Considerações sobre o tratamento da dependência por meio da ayahuasca**. Núcleo de Estudos Interdisciplinares sobre Psicoativos (NEIP), 2009.

MERCANTE, M. S. **Ayahuasca, dependência química e alcoolismo**. Revista do núcleo de antropologia urbana da USP - Ponto Urbe (online) 5 | 2009.

OSÓRIO, F. L. **Efeitos antidepressivos de uma única dose de ayahuasca em pacientes com depressão recorrente: um relatório preliminar.** Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 37, n.1, jan/mar. 2015.

PIRES, A.P.S., OLIVEIRA, C.D.R., YONAMINE, M. **Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, São Paulo, v. 31, n.1, p.15-23, 2010.

PORTO, J. A. D. **Conceito e Diagnóstico**. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 21, s.1, mai. 1999.

RE n° 5 CONAD, 04 de novembro de 2004.

RE nº 1 CONAD, 25 de janeiro de 2010.

Santo Daime: A doutrina da floresta. Disponível em: <http://www.santodaime.org/site/>. Acesso em: 18 fev. 2016.

SANTOS, R. G. **Ayahuasca e Redução do Uso Abusivo de Psicoativos: Eficácia Terapêutica?.** Psic.: Teor. e Pesq. vol.22 no.3 Brasília Sept. / Dec. 2006.

SANTOS, R. G. **Ayahuasca: Neuroquimica e Farmacologia.** Revista Eletrônica Saúde Mental e Drogas, Ribeirão Preto, v. 3, n. 1, artigo 6, fev. 2007.

SANTOS, R. G. **Efeitos da ingestão de Ayahuasca em estados psicométricos relacionados ao pânico, ansiedade e depressão em membros do culto do Santo Daime.** Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

SCHENBERG, E. E. **Ayahuasca and cancer treatment.** Sage Open Medicine, 2013. Disponível em: <http://smo.sagepub.com/content/1/2050312113508389.full.pdf+html>. Acesso em: 16 fev. 2016.

SOBIECKI, J. F. **An account of healing depression using ayahuasca plant teacher medicine in a Santo Daime ritual**. Indo-Pacific Journal of Phenomenology (Online), Grahamstown, v.13, n.1, jan. 2013

SOUZA, F. G. M. **Tratamento da Depressão.** Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 21, s.1, mai. 1999.

Agradecimentos

À Faculdade de Jaguariúna e aos professores que colaboraram direta ou indiretamente com este trabalho.

Apresentação

Danielle Miyada da Silva, 23 anos, Concluinte do curso de Farmácia na Instituição de Ensino Superior FAJ (Faculdade de Jaguariúna). Atualmente atua como Analista de Produção na Indústria Farmacêutica Takeda Pharma. E-mail para contato: dmiyada22@gmail.com

Stefanie Delinocente, 22 anos, Concluinte do curso de Farmácia na Instituição de Ensino Superior FAJ (Faculdade de Jaguariúna). Atualmente atua no Controle de Qualidade da Indústria Farmacêutica TRB Pharma. E-mail para contato: sdelinocente@gmail.com.

Vanessa Helena da Silva Souza, 35 anos, Graduada em Farmácia pelo centro regional universitário de Espírito Santo do Pinhal, Mestre em Clínica médica, com área de concentração em ciências básicas pela FCM- Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Doutorado em Odontologia, com área de concentração em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica pela FOP- Faculdade de Odontologia de Piracicaba / Unicamp. Professora na Faculdade de Jaguariúna onde leciona as disciplinas: Toxicologia e Farmacotécnica II para o curso de Farmácia. Contato: vanahelena@hotmail.com

FARMACOVIGILÂNCIA EM FARMÁCIAS E DROGARIAS: SITUAÇÃO ATUAL

Pharmacovigilance in pharmacies and drugstore: current situation

CANIBAL, Nicole Andressa
Faculdade de Jaguariúna (FAJ)

FIRMINO, Bruna Araújo Martins
Faculdade de Jaguariúna (FAJ)

CASTILHO, João Cezar
Faculdade de Jaguariúna (FAJ)

Resumo: A importância da farmacovigilância deve ser promovida, enfatizando o fato de que a vida de uma droga realmente começa após a sua comercialização. O estudo objetivou avaliar a frequência de eventos adversos (EAs) relatados por pacientes, a conduta do profissional farmacêutico frente a esta situação, o conhecimento do profissional em relação à farmacovigilância e a sua percepção quanto aos Órgãos de saúde no Brasil. Foram entrevistados 61 farmacêuticos de farmácias e drogarias, incluídos aleatoriamente, dos municípios de Campinas-SP, Jaguariúna-SP, Monte Sião-MG e região. Sessenta farmacêuticos concluíram o questionário e um solicitou a interrupção da entrevista. A pesquisa foi realizada através da aplicação de um questionário padrão aos profissionais. Os resultados demonstraram que 73% dos farmacêuticos receberam relatos de EAs. Contudo, poucos profissionais notificam esses EAs à ANVISA ou CVS-SP (10% e 5%, respectivamente). Esses dados sugerem ser necessário políticas e programas de conscientização da importância do farmacêutico de farmácias e drogarias na vigilância pós-comercialização, assumindo sua função no recebimento, avaliação e, conforme o caso, na notificação desses eventos junto à ANVISA, ao CVS-SP e/ou ao fabricante do medicamento. Dessa maneira, o farmacêutico poderá contribuir ativamente com os perfis de eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis no arsenal terapêutico do Brasil.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Reação Adversa Relacionada a Medicamento; Farmácia.

Abstract: The importance of pharmacovigilance should be promoted, emphasizing the fact that the life of a drug really starts after marketing the pharmacovigilance should be promoted, emphasizing the fact that the life of a drug really starts after marketing. The study aimed to evaluate the frequency of adverse events (AEs) reported by patients the conduct of the professional pharmacist front of this situation , professional knowledge regarding the pharmacovigilance and their perception of the health agencies in Brazil. They interviewed 61 pharmacists in pharmacies and included randomly in the municipalities of Campinas -SP, Jaguariúna-SP, Monte Sião-MG and region. Sixty pharmacists completed the questionnaire and one asked to interrupt the

research. The survey was conducted by applying a standard questionnaire to professionals. The results showed that 73% of pharmacists received reports of AEs. However, few professionals report these AEs to ANVISA or CVS-SP (10% and 5%, respectively). Data from this study suggest that it is necessary policies and programs to raise awareness of the importance of the pharmacist in pharmacies and drugstores in the post- marketing surveillance, assuming their role in the receipt, evaluation and, as the case, notification of these events with ANVISA , CVS-SP and / or manufacturer of the medicament. In this way, the pharmacist can actively contribute to the drug efficacy and safety profiles available in the therapeutic arsenal of Brazil.

Key-words: Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction; Pharmacy.

Introdução

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos” (WHO, 2012).

Sua principal finalidade é a identificação e detecção de reações adversas a medicamentos (RAMs) previstas e não previstas na literatura, visando estimar a sua real incidência na população e garantir que os benefícios relacionados ao uso do medicamento sejam maiores que os riscos por eles causados. (FREITAS e ROMANO-LIEBER, 2007; ANVISA, 2016b).

A importância da utilização da farmacovigilância deve ser promovida, enfatizando o fato de que a vida de uma droga realmente começa após a sua comercialização (LAFOND, 2016).

A farmacovigilância também pode fornecer evidências de outros tipos de problemas relacionados com a medicina, incluindo o uso incorreto de medicamentos, medicamentos de baixa qualidade e/ou falsificados, falha no tratamento e interações entre medicamentos e alimentos. A prática adequada da farmacovigilância pode gerar evidências que transmitam confiança no tratamento ao paciente (WHO, 2006).

Através da investigação em farmacoepidemiologia de campo é possível esclarecer a ocorrência de RAMs e, assim, contribuir para a adoção de medidas sanitárias que reduzam o impacto socioeconômico da morbimortalidade por esses produtos e a sobrecarga dos serviços de saúde (MOTA, 2011).

Embora todo cuidado realizado previamente ao lançamento de um medicamento, a preocupação com a segurança dos mesmos vem aumentando (BOTELHO e REIS, 2014). O respaldo para esta preocupação se dá devido às limitações dos ensaios clínicos, especialmente no que se refere ao conhecimento sobre a segurança do produto. Desta forma, há a necessidade da avaliação continua e identificação de eventos adversos (EAs) mais graves relacionados aos medicamentos, do surgimento de novas RAMs e/ou a confirmação da frequência com que ocorrem as reações já descritas (BOTELHO e REIS, 2014; ANVISA, 2016b).

Em 1984, foi realizado o primeiro estudo sobre EAs em *Havard Medical PracticeStudy*, sendo que dos 30.195 pacientes incluídos, 19,4% apresentaram EAs e, destes, 17,7% foram considerados preveníveis (WHO, 2014).

A prática de dispensação clínica segura de medicamentos, objetiva minimizar os erros evitáveis que possam ou possuam o potencial de prejudicar os pacientes quando os medicamentos são prescritos, preparados, administrados e dispensados (WHO, 2014).

As RAMs podem ter um grande impacto na qualidade de vida do paciente, ou seja, modificar a percepção da saúde física e mental, interferir nos cuidados e, por fim, em seu tratamento e nos resultados obtidos (ROLFES, 2016).

Atualmente, os EAs são responsáveis por significativa morbidade e mortalidade de pacientes (KRAHN, 2014). Estima-se que as RAMs estejam entre a 4ª e a 6ª maiores causas de mortalidade nos Estados Unidos (LAZAROU, 1998). Além disso, acredita-se que os EAs resultem na morte de dezenas de milhares de pacientes todos os anos, e que muitos outros sofrem em consequência dessas reações. O percentual de internações hospitalares devido às RAMs em alguns países é de cerca de 10% (GRIFFIN, 1998; MOORE,1998; IMBSET, 1999), o que reforça sua importância.

Aproximadamente 3 a 6% das admissões hospitalares acontecem devido a RAMs, cerca de 10 a 20% dos pacientes hospitalizados podem sofrer de algum tipo de RAMs e 1% dos pacientes podem ir a óbito por consequência das mesmas (LAWSON, 1991; FREITAS e ROMANO-LIEBER, 2007).

De acordo com estudo realizado por LOBO *et.al.* (2013) em hospital da região Norte do Brasil, a maioria das RAMs apresentaram gravidade moderada

e necessitavam de intervenção. As reações do tipo A, aquelas relacionadas à dose do fármaco, foram as mais comuns nesse estudo, sendo observada em 82,1% das situações.

Mais ainda, Visacri *et al.* (2014) realizaram estudo que objetivou determinar a frequência e o perfil de RAMs em um hospital do Estado de São Paulo, através da análise de relatos de reações e de desvios de qualidade no ano de 2010. Os resultados demonstraram que as RAMs faziam parte de 39,7% das notificações, ocorrendo com maior frequência em homens (51,9%) e adultos (63,0%). A pele foi o órgão mais afetado (28,0%), enquanto que os antimicrobianos (40,7%) foram a classe terapêutica que mais esteve relacionada com a ocorrência de RAMs. Os tipos de reações mais comuns foram do tipo B (inesperadas - 74,0%), de gravidade moderada (37,0%) e prováveis (55,6%), de acordo com o Algorítmo de Naranjo (NARANJO *et al.*, 1981). Os autores concluíram que seriam necessárias a implementação de práticas e políticas públicas mais efetivas, relacionadas à farmacovigilância, no sentido de aumentar o número de relatos espontâneos (VISACRI *et al.*, 2014).

Nesse contexto, as RAMs são reconhecidas como uma causa comum de internações hospitalares, e elas consistem em um custo econômico significativo para hospitais. O papel fundamental da farmacovigilância dentro de hospitais é coletar e processar dados sobre RAMs para melhorar a qualidade de vida dos pacientes internados (JUNTTI-PATINEN e NEUVOREN, 2002; LOBO *et al.*, 2013).

A notificação espontânea de toda suspeita de EAs ou mesmo de outros problemas relacionados a medicamentos como, desvios de qualidade, perda de eficácia, uso indevido, intoxicação ou erros de administração por parte dos profissionais de saúde, é a principal ferramenta da farmacovigilância (WHO, 2005a) e deve se tornar uma preocupação para todos profissionais de saúde: médicos, farmacêuticos, enfermeiros, entre outros, se tornando também uma responsabilidade dos pacientes (LAFOND, 2016). É de extrema importância os profissionais de saúde de todo o mundo notificarem as RAMs, pois com esse ato é possível salvar vidas (WHO, 2005b). Estima-se que apenas cerca de 5% de todas as RAMs sejam relatadas através de notificações espontâneas (KRAHN, 2014).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2016a), todos profissionais de saúde devem estar atentos à possibilidade de manifestação de RAMs, devido ao uso de medicamentos e suas interações e, qualquer suspeita de eventos adversos decorrente do uso medicamentos deve ser notificada aos Órgãos sanitários.

Quando há uma comunicação eficaz, estas informações permitem que haja uma prescrição inteligente, baseada em evidências com o potencial para prevenção de muitas RAMs. Tais informações visam ajudar o paciente a receber a terapia ideal a um custo menor para o sistema único de saúde (WHO, 2012).

Atualmente o Brasil possui o sistema de Farmácias Notificadoras, instituído pela ANVISA em parceria com o Conselho Regional de Farmácia (CRF) e Centro de Vigilância Sanitária (CVS) de cada Estado, introduzido em 2006, que tem como objetivo fazer com que a farmácia, pública ou particular, deixe de ser um estabelecimento meramente comercial e agregue o valor de utilidade pública (BARRETO e SIMÕES, 2008; CVS-SP, 2016c).

Considerando a importância da notificação de suspeitas de RAMs aos Órgãos de saúde e/ou laboratório fabricante do produto, Castilho *et al.* (2005) realizaram um estudo de campo em farmácias e drogarias da cidade de São Paulo que investigou os casos de EAs relatados por pacientes, aplicando um questionário padrão em farmacêuticos de 60 farmácias e 318 drogarias. Foi concluído que a maior parte das farmácias e drogarias avaliadas não notificavam os EAs aos Órgãos Sanitários e/ou fabricantes e também não possuíam conhecimento consistente sobre o sistema de farmacovigilância.

De acordo com o exposto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a frequência de EAs relatados por pacientes, a conduta do profissional farmacêutico frente a esta situação, o conhecimento do profissional em relação à farmacovigilância e a sua percepção quanto aos Órgãos de saúde no Brasil responsáveis por receber os relatos de suspeitas de RAMs.

Metodologia

Trata-se de um estudo de campo, analítico e observacional, realizado no período de Abril a Maio de 2016. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Jaguariúna (Parecer n°1.470.516).

Os 61 sujeitos da pesquisa foram farmacêuticos de farmácias e drogarias, incluídos aleatoriamente, dos municípios de Campinas-SP, Jaguariúna-SP, Monte Sião-MG e região. A pesquisa foi realizada através da aplicação de um questionário padrão aos profissionais que responderam conforme sua realidade vivenciada diariamente em cada estabelecimento. O questionário enfatizou aspectos relacionados à farmacovigilância, à frequência de relatos de EAs recebidos no estabelecimento, à conduta farmacêutica adotada, ao conhecimento do profissional sobre o assunto farmacovigilância e à percepção dos profissionais sobre a importância do relato de RAMs e de sua notificação junto aos Órgãos Sanitários competentes.

A entrevista com aplicação do questionário foi realizada somente com os farmacêuticos que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em Pesquisas em Seres Humanos (TCLE). Os sujeitos também poderiam solicitar interrupção da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo a eles. Além disso, a identidade de todos os participantes da pesquisa foi mantida confidencial.

*Critérios de Inclusão***:** idade entre 21 e 70 anos; profissionais graduados em farmácia; atuar em farmácias ou drogarias; farmacêutico responsável ou substituto pelo estabelecimento; ter lido, concordado e assinado o TLCE assinado.

Critério de Exclusão: menores de 21 anos; maiores de 70 anos; pessoas que não queiram fornecer informações/ responder o questionário; fatores que na opinião dos investigadores possam interferir no estudo.

Os dados obtidos foram tabulados em *Microsoft Office Excel* e analisados conforme a percepção, o conhecimento e a experiência dos pesquisadores.

Resultados e Discussões

Dentre os 63 estabelecimentos visitados aleatoriamente, 56 contavam com a presença do farmacêutico, consistindo em 23 farmácias e 33 drogarias. Nessa etapa, foi possível constatar que 7 estabelecimentos não contavam com a presença de um farmacêutico no momento da entrevista. De acordo com a Lei 13.021/2014, no Artigo 6°, inciso I “é obrigatório para o funcionamento de

farmácias e drogarias ter a presença de farmacêutico durante todo o horário de funcionamento". Apesar do objetivo do estudo não ser esse, foi possível observar que tais estabelecimentos estavam desacordo com a legislação vigente.

Dentre os 61 farmacêuticos visitados e que concordaram em participar da pesquisa, 60 concluíram a entrevista (*n* = 60) e 1 solicitou a sua interrupção, sem alegar o motivo. A média de idade dos sujeitos foi de 35 anos. Dentre eles, 40 (67%) eram do sexo feminino e 20 (33%) do sexo masculino, o que era esperado de acordo com o perfil do curso de farmácia, que é composto em sua maioria por mulheres.

Os municípios dos estabelecimentos visitados estão apresentados na *Tabela 1*.

Tabela 1. Número de estabelecimentos visitados em função do município.

Município (UF)	**Nº de Estabelecimentos Visitados**
Águas de Lindóia (SP)	03
Americana (SP)	02
Amparo (SP)	01
Campinas (SP)	17
Congonha (MG)	01
Guaxupé (MG)	01
Ibitura de Minas (MG)	01
Itatiba (SP)	03
Jacutinga (MG)	01
Jaguariúna (SP)	06
Mogi Guaçu (SP)	01
Monte Sião (MG)	06
Ouro Fino (MG)	04
Pedreira (SP)	07
Pouso Alegre (MG)	02
Valinhos (SP)	04
Vinhedo (SP)	03
Total:	63

Quanto à formação dos farmacêuticos, 100% dos entrevistados eram graduados em instituições de ensino superior privadas. Esse dado sugere que apesar do investimento continuo das universidades públicas em construir uma formação de farmacêuticos generalistas com foco na atenção farmacêutica, o profissional graduado em tais instituições, estão em sua maioria, optando por outras áreas do setor farmacêutico, enquanto que os alunos graduados em universidades particulares estão mais presentes nas farmácias de dispensação. Nesse contexto, ressalta-se a importância das instituições de ensino superiores privadas desenvolverem grades e matrizes curriculares dos cursos com maior presença de conteúdos práticos sobre atenção farmacêutica, farmacologia clínica, atendimento ao paciente, farmacoterapia e farmácias comunitárias.

Também foi possível observar que as redes de farmácias e drogarias, que participaram do presente trabalho, contavam com a presença de mais de um farmacêutico, em um mesmo turno (farmacêuticos responsável, substituto e folguista). Esse tipo de conduta pode contribuir com a melhora da atenção farmacêutica realizada nesses locais, diminuindo os riscos de dispensação incorreta de medicamentos, melhorando a orientação ao paciente e, consequentemente, aumentando a credibilidade do estabelecimento diante do paciente.

Além disso, esses achados contribuem com o Sistema de Farmácias Notificadoras, instituído pela ANVISA em 2006, em que o principal objetivo é que a farmácia, pública ou particular, deixe de ser um estabelecimento meramente comercial e agregue o valor de utilidade pública (BARRETO, 2008).

Em relação à participação dos estabelecimentos no Sistema de Farmácias Notificadoras, 54% deles eram cadastrados no programa de notificação da ANVISA, 38% não eram cadastrados e em 8% deles o farmacêutico não sabia informar (*Figura 1*).

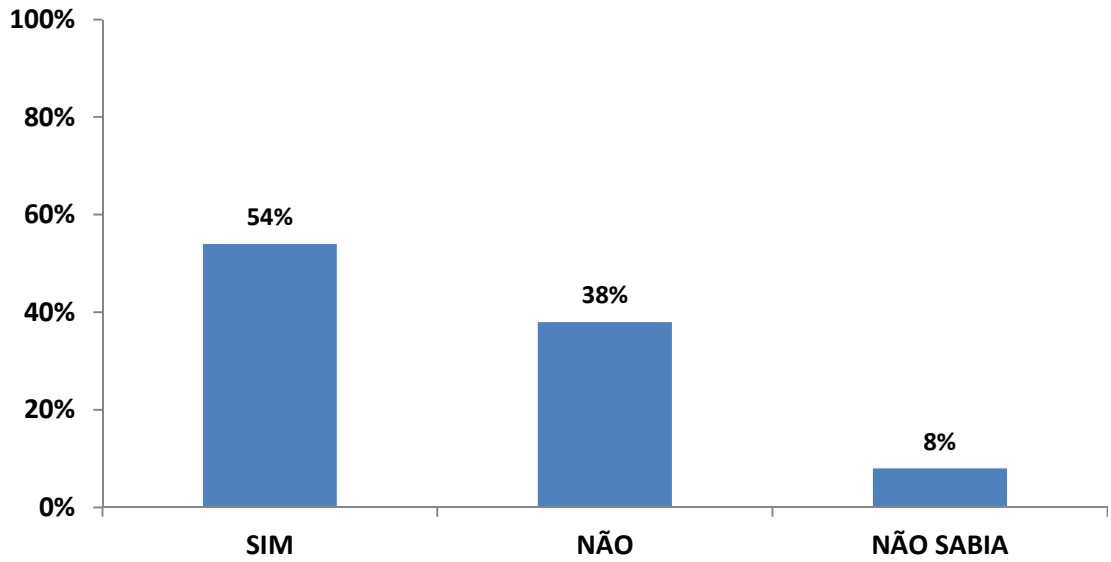


Figura 1. Porcentagem de estabelecimentos cadastrados no Sistema de Farmácias Notificadoras.

Durante a entrevista, foi verificado que 73% dos famacêuticos recebiam relatos de RAMs por parte dos pacientes, 25% afirmaram não receber e 2% não souberam responder (*Figura 2*).

A frequência de farmacêuticos que informaram receber de 1 a 10 relatos, por mês, de casos de RAMs nos estabelecimentos foi de 63%. Quinze por cento afirmaram receber de 11 a 20 relatos/mês e outros 12% receberam de 21 a 30 relatos/mês (*Figura 3*).

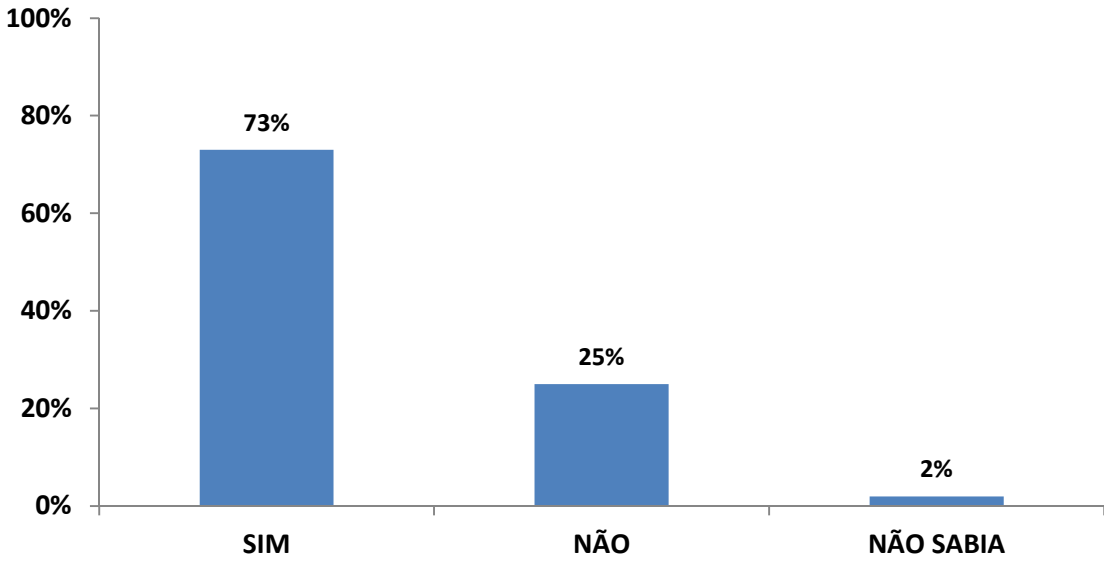


Figura 2. Porcentagem de farmacêuticos que recebem relatos de suspeitas de RAMs por parte dos pacientes.

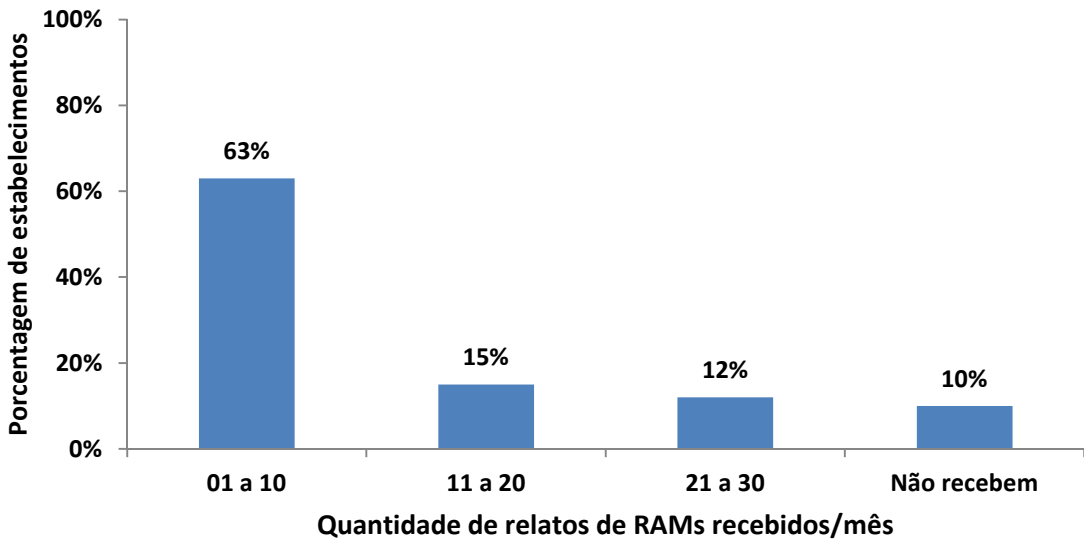


Figura 3. Frequência de relatos de suspeitas de RAMs recebidos, por mês, pelos farmacêuticos dos estabelecimentos pesquisados.

Considerando os 60 farmacêuticos entrevistados, em casos de recebimento de relatos de EAs relacionados ao uso de medicamento, 82% dos profissionais recomendariam ao paciente consultar um médico, 27% recomendariam o paciente entrar em contato com o laboratório fabricante do medicamento, 10% notificariam o caso à ANVISA e 5% relatariam o ocorrido ao CVS-SP (*Figura 4*). Mais ainda, foi possível identificar que 33% desses profissionais realizariam duas ou mais ações caso o paciente relatasse o aparecimento de EAs durante o tratamento.

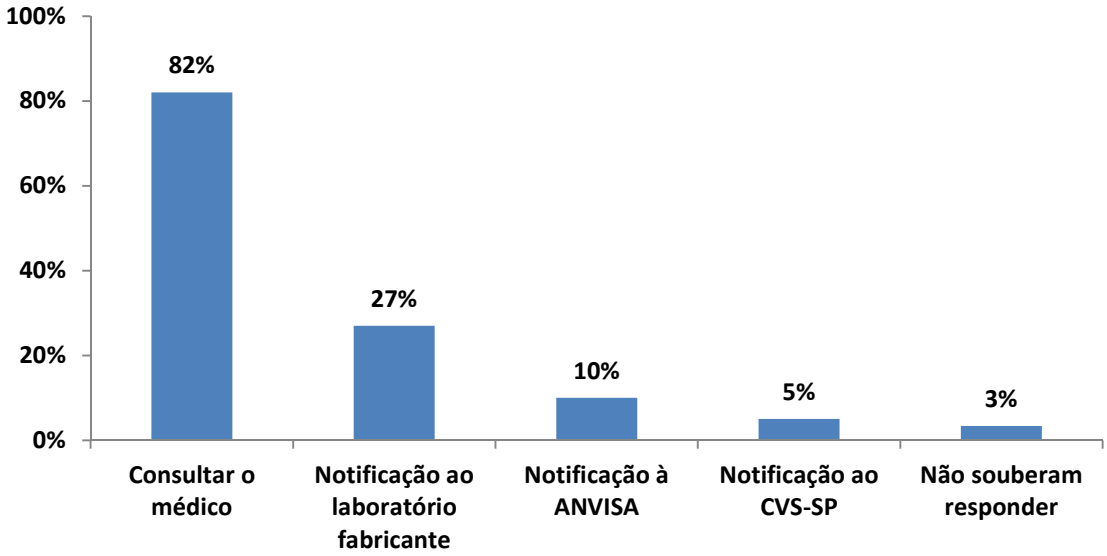


Figura 4. Condutas e recomendações feitas pelos farmacêuticos aos pacientes que relatasse RAMs.

Em relação a esses resultados, gostaríamos de enfatizar que as RDC 4/2009 e Portaria CVS-SP 5/2010 estabeleceram que todos profissionais de saúde de nível superior, dentre eles o farmacêutico, são considerados notificadores de suspeitas de RAMS (BRASIL, 2009; SÃO PAULO, 2010), sendo seu relato de extrema importância para o acompanhamento do perfil de segurança do medicamento durante a sua comercialização. Verificamos que no dia-a-dia, o farmacêutico ainda não tem como prática frequente a notificação desses relatos aos Órgãos Sanitários ou ao detentor do registro do produto. Esses dados sugerem um processo de subnotificação de EAs por parte dos farmacêuticos e que o baixo índice de notificação ao laboratório fabricante, à ANVISA e/ou ao CVS não está relacionado à falta de relato de RAMs do usuário ao profissional, já que 73% dos farmacêuticos recebem relatos de RAMs (*Figura 2*). Isso pode estar relacionado à falta de execução, de forma integral, das atividades envolvidas na atenção farmacêutica na população estudada.

Além disso, podemos destacar que as RAMs representam um problema de saúde pública, pois ainda que, em geral, possam ser de caráter leve ou moderado, também podem levar à morte ou ser responsáveis por lesões irreversíveis (LAPORTE, TOGNONI, ROZENFELD, 1989; FREITAS e ROMANO-LIEBER, 2007), merecendo maior atenção por parte dos farmacêuticos de farmácias e drogarias.

Outros resultados relevantes obtidos nesse trabalho foram que a maioria dos farmacêuticos atribuiu como “Muito importante” (75%) e “Importante” (20%) o relato de RAMs feito pelo paciente (*Figura 5*). Enquanto que 65% e 23% informaram ser “Muito importante” e “Importante”, respectivamente, relatar essas suspeitas de RAMs à ANVISA, ao CVS-SP e ao fabricante (*Figura 6*).

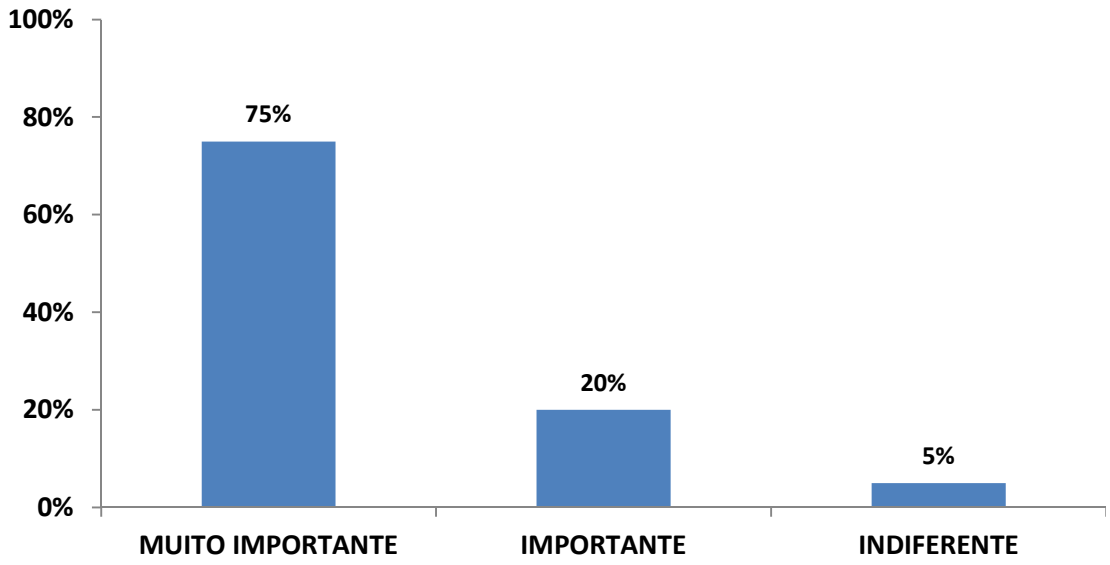


Figura 5. Importância atribuída pelo farmacêutico em relação ao relato de RAMs feito pelos pacientes.

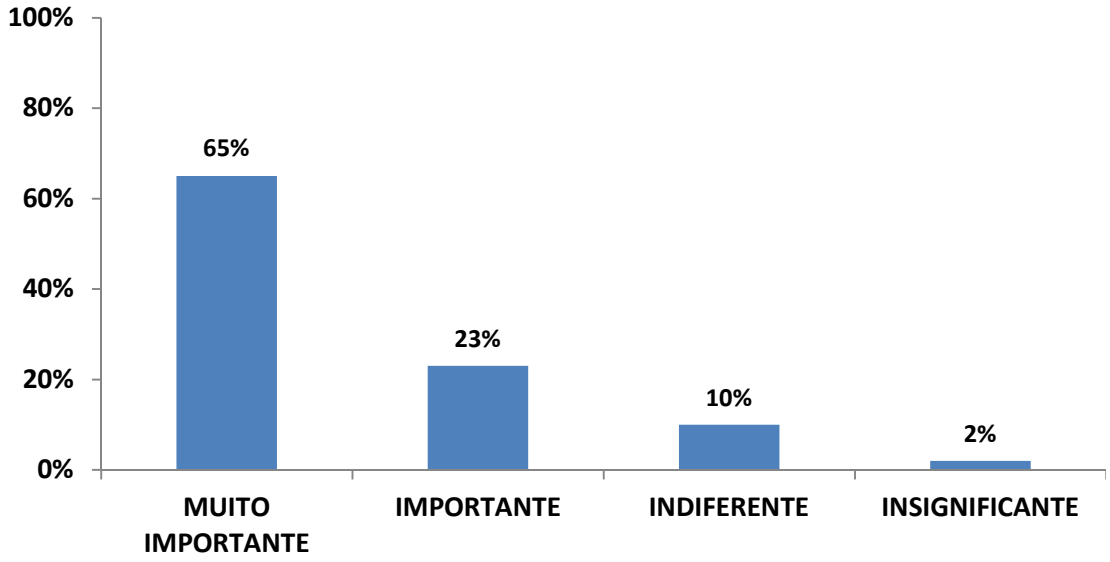


Figura 6. Importância atribuída pelo farmacêutico ao ato de notificar uma suspeita de RAM à ANVISA, ao CVS-SP e/ou ao fabricante do medicamento.

Por outro lado, também foi possível investigar o retorno, por parte das instituições (ANVISA, CVS-SP e fabricante do medicamento), fornecido ao farmacêutico quando este realiza a notificação de uma suspeita de RAM. Nessa avaliação, de acordo com a opinião dos entrevistados, o retorno da ANVISA foi classificado como “péssimo” por 28% dos entrevistados e “ruim” por 17%, totalizando 45% de avaliação insatisfatória. Em relação ao CVS-SP, os

resultados demonstraram que 25% e 10% avaliaram o retorno desse órgão como “péssimo” e “ruim”, respectivamente. No caso do laboratório fabricante do medicamento, os resultados das avaliações apresentaram menores índices de “péssimo” e “ruim” (15% e 5%, respectivamente) em comparação aos órgãos públicos. Além disso, neste caso, ressalta-se que 18% e 12% consideraram “excelente” e “bom”, respectivamente, o retorno do fabricante (*Figuras 7*).

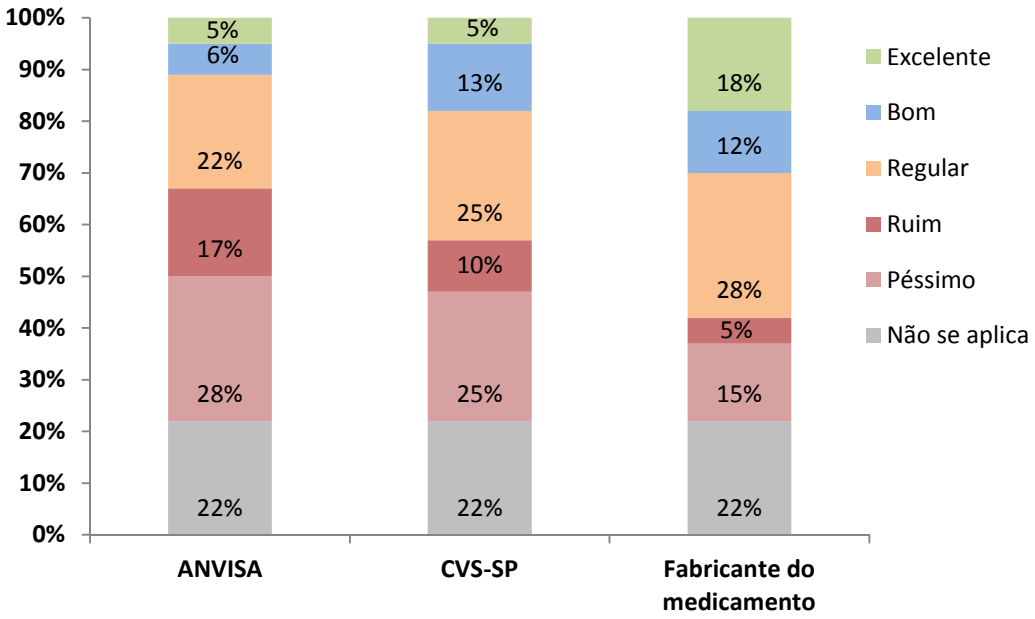


Figura 7. Nota atribuída pelo farmacêutico ao retorno dado pela ANVISA, CVS-SP e fabricante do medicamento após a sua notificação de suspeita de RAM.

Esses dados indicaram que o atendimento de laboratórios fabricantes do medicamento, quando avaliamos o procedimento de recebimento e de retorno referente às notificações de suspeitas de RAMs, demonstrou ser mais eficiente e satisfatório para os farmacêuticos avaliados. Isso sugere que os Órgãos Sanitários poderiam melhorar esse parâmetro de resposta junto aos profissionais dessa região.

Considerações Finais

Verificamos o elevado número de relatos de suspeitas de RAMs aos farmacêuticos de farmácias e drogarias, reforçando a importância desses profissionais e dos estabelecimentos para os programas de farmacovigilância

no Brasil. Contudo, foi observado um baixo índice de notificação de suspeitas de RAMs junto à ANVISA, ao CVS-SP e/ou ao fabricante do medicamento.

O farmacêutico da região estudada possui pouco conhecimento e informações sobre a conduta ideal diante do recebimento do relato de uma RAM. O profissional não se identifica como responsável por receber e notificar as suspeitas de RAMs diretamente às instituições competentes e, quando a faz, os Órgãos Sanitários proporcionam retorno não satisfatório em relação às notificações.

Os dados do presente artigo sugerem ser necessário políticas e programas de conscientização sobre a importância do farmacêutico de farmácias e drogarias na vigilância pós-comercialização, assumindo sua função no recebimento, avaliação e, se julgar necessário, notificação desses EAs junto à ANVISA, ao CVS e/ou ao fabricante do medicamento. Dessa maneira, o farmacêutico poderá contribuir ativamente com os perfis de eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis no arsenal terapêutico do Brasil.

Estudos semelhantes a este poderiam ser conduzidos em outras regiões, com maior número de sujeitos, para confirmar os nossos resultados.

Referências Bibliográficas

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Como notificar?**, 2016a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/como-notificar-> Acesso em: 08 ago 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O que é farmacovigilância?**. 2016b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/o-que-e-farmacovigilancia-> Acesso em: 09 ago 2016.

BARRETO, G.G.; SIMÕES, M.J.S. Fatores relacionados à adesão das drogarias e farmácias de Tatuí-SP no projeto "Farmácias Notificadoras". **Rev Ciênc Farm Básica**, v. 29, n.1, p. 59-68, 2008.

BOTELHO, S.F.; REIS, A.M.M. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação. **Cien Saude Colet.**, v. 20, n.12, p. 3897-3905, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 04, de 10 de fevereiro de 2009. **Diário Oficial da União (DOU)**, Brasília, DF, 11 fev. 2009. Seção 1, p. 42-43.

CASTILHO, J.C; NEVES, N.D.M.; PAIO, M.A.; CARVALHO, A.L.; BATTAGLIOLI, T.B.; GONZALEZ, G.; OLIVEIRA, P.G. Farmacovigilância em

farmácias e drogarias da cidade de São Paulo. In: **XIV Congresso Paulista de Farmacêuticos, VI Seminário Internacional de Farmacêuticos e Expofar***,* São Paulo, 2005*.*

CVS-SP. Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS-SP). **Farmacovigilância**, 2016 c. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te_codigo=22> Acesso em: 09 ago 2016.

FREITAS, M.S.T.; ROMANO-LIEBER, N.S.R. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. **Cad Saude Publica***,* v. 23, p. 167-75, 2007.

GRIFFIN, G.P. The evaluation of human medicines control from a national to an international perspective. **Ad Drug React Toxico Rev**, v.17, n. 1, p.19-50, 1998.

IMBS, J.L.; POUYANNE, P.; HARAMBURU, F.; WELSCH, M.; DECKER, N.; BLAYAC, J.P.; BÉGAUD, B. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance. **Therapie**, v. 54, n.1, p. 21-7, 1999.

JUNTTI-PATINEN, L.; NEUVOREN, P.J. Drug-related deaths in a university central hospital. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 58, p. 479–482, 2002.

KRAHN, T.; EICHELBERG, M.; MÜLLER, F.; GÖNÜL, S.; LALECI ERTURKMEN, G.B.; SINACI, A.A.; APPELRATH, H.J. Adverse drug event notification on a semantic interoperability framework. **Stud Health Technol Inform**, v. 205, p.111-115, 2014.

LAFOND, J. Pharmacovigilance implemented by patients: A necessity in the 21st century. **Therapie**, v. 71, n. 2, p. 245-247, 2016.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 1989. 293p.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, v. 279, n. 15, p. 1000-5, 1998.

LAWSON D.H. Epidemiology. In: Davies, D.M (ed). **Textbook of adverse drug reactions**, 4th Ed. Oxford: Oxford University Press, 1991. p. 5-17.

LOBO, M.G.A.D.; PINHEIRO, S.M.B.; CASTRO, J.G.D.; MOMENTÉ, V.G.; PRANCHEVICIUS, M.C.S. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. **BMC Pharmacol Toxicol**, v. 14, n. 5, p. 5, 2013.

MOORE, N.; LECOINTRE, D.; NOBLET, C.; MABILLE, M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. **Br J Clin Pharmacol**, v. 45, n.3, p. 301-308, 1998.

MOTA, D.M. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. **Rev Bras Epidemiol***,* v.14, p. 565-79, 2011.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECQ, C.; GREENBLATT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v. 30, p. 239–245, 1981.

ROLFES, L.; KOLFSCHOTEN, J.; VAN HUNSEL, F.; VAN PUIJENBROEK, E. The validity and reliability of a signal impact assessment tool. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25, n. 7, p. 815-819, 2016.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria n° 05, de 5 de fevereiro de 2010. Atualiza o fluxo de notificações em farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos no Estado de São Paulo. **Diário Oficial do Estado de São Paulo (DOE-SP)**, São Paulo, SP, 06 fev. 2010. Seção 1, p.45.

VISACRI, M.B.; DE SOUZA, C.M.; SATO, C.M.; GRANJA, S., DE MARIALVA, M.; MAZZOLA, P.G.; MORIEL, P. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. **Saudi Pharm J**, v. 23, n. 2, p. 130-137.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância.** Brasília: Organização PanAmericana da Saúde, 2005a.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: Enhancing the safety of the TB patient**, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/Pharmaco_TB_web_v3.pdf?ua=1&ua=1> Acesso em: 3 nov 2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pharmacovigilance**, 2005b. Disponível em: <http://search.who.int/search?q=pharmacovigilance+definicion+&ie=utf8&site=who&client=_en_r&proxystylesheet=_en_r&output=xml_no_dtd&oe=utf8&getfields=doctype> Acesso em: 3 nov 2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilan centers**, 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137036/1/9789241507943_eng.pdf?ua=1> Acesso em: 2 nov 2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool**, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf?ua=1 Acesso em: 7 ago 2016.

Agradecimentos:

Em primeiro lugar a Deus por toda força e perseverança a nós concedida. Ao nosso orientador Prof. João Cezar Castilho por todo ensinamento, paciência e dedicação e a todos os farmacêuticos que participaram da pesquisa.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DAS FOLHAS DE DUAS VARIEDADES DE OLIVEIRA E A CONTEXTUALIZAÇÃO DESTE COPRODUTO DA PRODUÇÃO PAULISTA E MUNDIAL DE AZEITE DE OLIVA.

TERAMOTO, Juliana Rolim Salomé
Instituto Agronômico/ Secretaria de Agricultura e Abastecimento do estado de São Paulo

SACHS, Raquel Castelluci Caruso
Unidade de Pesquisa e Desenvolvimento de Tanquinho, Pólo Regional Centro Sul/ Secretaria de Agricultura e Abastecimento do estado de São Paulo

GARCIA, Vera Lúcia
UNICAMP

OLIVEIRA, Adriana da Silva Santos de
UNICAMP

DUARTE, Marta Cristina
UNICAMP

Resumo: No estado de São Paulo é crescente o número de produtores e a folha da oliveira é considerada um resíduo na planta extratora de azeite ou mesmo no campo, como resto de podas de condução. Estudos recentes mostraram que nos últimos anos a produção de oliveira tem aumentado no Estado e a avaliação dos coprodutos é necessária. Assim, este trabalho teve como objetivo contextualizar a produção de azeite de oliva no Estado de São Paulo e avaliar a atividade antimicrobiana do extrato etanólico das folhas de duas variedades de oliveira (Arbosana e Koroneiki) frente a alguns fungos e bactérias. O extrato etanólico da folha da variedade Koroneiki foi a que apresentou melhores resultados. A concentração inibitória mínima (CIM) para *S. enteritidis* foi de 0,35 mg/mL e para *S. cholerasuis* de 0,5 mg/mL, enquanto a variedade Arbosana não apresentou nenhuma inibição. Para a *E. coli* a CIM foi de 1 mg/mL para o extrato de Koroneiki e de 2 mg/mL para a variedade Arbosana. Já para *S. aureus,* ambas as variedades apresentaram inibição na concentração de 2 mg/mL. Para os outros micro-organismos testados, ou seja, *C. albicans, P. aeruginosa, E. hirae e S. epidermides,* não foi observada inibição.

Palavras-Chaves: Folhas de oliveira; Produção; São Paulo

Abstract: *In the state of São Paulo there is a growing number of producers and the olive leaf is considered as a residue in the olive oil extraction plant or even in the field, like other prunings of conduction. The objective of this work was to contextualize the production of olive oil in the State of. And to evaluate the antimicrobial activity of the leaf extract of two olive varieties (Arbosana and Koroneiki) for some fungi and bacteria. Results have shown that in recent years olive production has increased in the State and the evaluation of co-products, are necessary. The ethanolic extract of the Koroneiki variety leaf showed the best results. The minimum inhibitory concentration (MIC) for S. enteritidis was*

0.35 mg / mL and for S. cholerasuis of 0.5 mg / mL, in contrast, the Arbosana variety showed no inhibition. For E. coli MIC was 1 mg / mL for the Koroneiki extract and for the Arbosana 2 mg / mL variety. For S. aureus, both varieties presented inhibition at the concentration of 2 mg / mL. For the other microorganisms tested C. albicans, P. aeruginosa, E. hirae and S. epidermides, there was no inhibition.

Key-Words: Olive leaves; Production; São Paulo

Introdução

A oliveira é uma das mais importantes árvores frutíferas nos países mediterrâneos e desde a pré-história é de grande importância para o homem. Por seleção iniciou-se o melhoramento genético da espécie em diferentes habitats humanos à volta do Mediterrâneo, transformando assim a oliveira selvagem *(Olea europea,* var.*sylvestris*/oleaster) nas atuais variedades da *Olea europea L.,* que hoje já se disseminou a todos os continentes (BOHM, J, 2013) . Os produtos e subprodutos da oliveira eram utilizados desde os tempos remotos, quando se fazia uso do suco de seus frutos para a iluminação dentro de lampiões, chamados em Portugal de “lampiões de cegonha”. Após o advento da iluminação pelo azeite, este cedeu lugar ao gás, ao petróleo e à eletricidade. Se a iluminação aproveitou novas fontes de energia, a gastronomia, ao contrário, valorizou-o. O azeite teve seu consumo crescente, com o refinar da qualidade, tanto na culinária salgada, quanto doce. Mas este foi e é também utilizado como matéria-prima da saboaria, desde os antigos sabões preto e branco, às recentes variedades, bem como na cosmética, o qual, na farmacopeia, entrou como bálsamo e medicamento, e produto básico de outras áreas. O óleo extraído dos frutos da oliveira, denominado de azeite de oliva é constituído em sua maior parte por lipídeos, sendo a maioria constituída pelos ácidos graxos monoinsaturados, principalmente o ácido oleico. Além deste composto bioativo, o azeite possui inúmeros outros compostos benéficos, fazendo por isso parte da dieta do Mediterrâneo (ABRUNHOSA, 2009).

Já existem algumas experiências com a produção de oliveiras no Brasil, em microclimas favoráveis a cultura, como é o caso de algumas regiões da serra da Mantiqueira nos estados de Minas Gerais e São Paulo, com altitudes maiores que 1000 metros e regiões do sul do Brasil, com condições naturais

para cultivo, como nos estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina. Seu cultivo tem se expandido no país, de forma a assegurar sua qualidade, sem as interferências da grande cadeia logística a que passa para chegar, dos países produtores (mediterrâneo) aos consumidores brasileiros, e sem também sofrer modificações no que tange as fraudes criadas nos países fornecedores. Poucos são os conhecimentos agronômicos e fitoquímicos dos materiais produzidos no país, como também de seus subprodutos, uma vez que grande parte dos materiais resultantes de poda dos olivais e da extração do azeite são todos descartados, sem destino produtivo (BERTONCINI, TERAMOTO, PRELA-PANTANO, 2010).

O presente estudo teve por objetivo realizar a contextualização da produção do azeite de oliva no Estado de São Paulo e avaliar a atividade antimicrobiana das folhas (coproduto) de duas variedades de oliveira (Arbosana e Koroneiki) contra algumas bactérias e fungos.

Materiais e Métodos

Levantamento das informações sobre o mercado de azeite de oliva no Mundo e Brasil (Estado de São Paulo)

Os dados secundários foram provenientes da Food and Agriculture Organization of the United National (FAO), do Internacional Olive Council (IOC/COI) e da Secretaria de Comércio Exterior (SECEX), do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) e foram utilizados para qualificar, quantificar e analisar informações referentes à produção mundial de azeite de oliva dos principais países produtores e do Brasil. Para este estudo foi realizado a coleta e organização das informações, foram elaboradas tabelas e gráficos comparativos entre os países. As discussões sobre o tema foram embasadas em ampla revisão bibliográfica e fruto da participação em vários cursos, visitas técnicas nacionais e internacionais e vivências decorrente das ações do grupo Oliva SP instituído pela Portaria n. 230 de 31/03/2011 da Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios (APTA) da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo. Também foram coletados dados técnicos e informações sobre a cultura por meio de visitas técnicas as propriedades dos produtores paulistas de oliveira realizada pelos participantes.

Atividade Antimicrobiana

Preparo das amostras

As folhas de oliveira da variedade Arbosana e Koroneiki foram coletadas no município de São Sebastião da Grama-SP e colocadas para secagem em estufa à 40C durante 36 h. Os extratos de cada variedade foram obtidos a partir de 10g das folhas secas e moídas com solução hidroalcoólica (70:30), seguido de agitação a 200 rpm em temperatura ambiente, por 3h. Os extratos foram filtrados e os resíduos re-extraídos. Finalmente, os filtrados combinados foram evaporados à vácuo até a secura. Para o uso nos testes de atividade antimicrobiana, os extratos foram diluídos em água e Tween 80, sendo a concentração máxima testada de 2 mg/mL. Os meios de culturas utilizados foram o meio Mueller-Hinton para bactéria e meio RPMI-1640 para fungo (levedura).

Preparo de inóculo padronizado - Cultivo de fungo (levedura)

A levedura *Candida albicans* foi cultivada em tubo de ensaio contendo o meio ágar *Saboraud* a 35 °C por 48h. Após o crescimento das células, alíquotas da cultura foram retiradas com alça de platina e transferidas para tubo de ensaio contendo 4 mL de solução salina 0,85% estéril. A solução de levedura foi homogeneizada em vortex e uma alíquota (2 mL) lida em espectrofotômetro (Shimadzu UV mini 1240) a 530 nm e ajustada com solução salina 0,85% para uma DO de 0,09 a 0,11, correspondente à $5,0 \times 10^6$ UFC/mL. À suspensão remanescente (2mL), foi adicionada a mesma quantidade de solução salina utilizada na leitura em espectrofotômetro. A partir da solução padronizada foi realizada a diluição seriada obtendo-se ao final da mesma $5,0 \times 10^4$ UFC/mL. Por fim, 1 mL da solução diluída foi transferida para um tubo de ensaio contendo 9 mL de caldo RPMI-1640, correspondendo à concentração de $2,5 \times 10^3$ UFC/mL ou $2,5 \times 10^2$ UFC em 100µL (NCCLS, 2002b).

2.2.3. Preparo de inóculo padronizado - Cultivo de bactérias

O preparo dos inóculos para os testes de susceptibilidade foram realizados segundo as recomendações do protocolo M7-A6 para bactérias

(NCCLS, 2003). Culturas de bactérias de 24h cultivadas em meios específicos foram transferidas para tubos de ensaio contendo 4 mL de solução salina estéril. As soluções de bactérias foram homogeneizadas em vortex e alíquotas de 2 mL foram tomadas para leitura em espectrofotômetro (Shimadzu UV mini 1240) a 625nm e ajustadas com solução salina para DO de 0,08 a 0,10 correspondente à concentração de 1,5 x 10^8 UFC/mL. Aos 2 mL remanescentes das suspensões de bactérias, foram adicionadas as mesmas quantidades de solução salina utilizada no ajuste em espectrofotômetro. A partir das soluções padronizadas, procedeu-se a diluição seriada de forma a se obter, ao final da mesma, a concentração de 1,5 x 10^6 UFC/mL e, destas últimas soluções, 6 mL foram transferidos para tubos contendo 3 mL de meio de cultura (Caldo Mueller Hinton ou BHI), estabelecendo-se uma concentração de 1 x 10^6 UFC/mL ou 1,0 x 10^5 em 100 µL, sendo que nos poços das microplacas inoculados as concentrações resultaram em 5 x 10^5 UFC/mL.

Teste da microdiluição

Em uma microplaca estéril de 96 orifícios ou poços (8 linhas A-H/1-12 colunas) foram depositados 100 µL de caldo RPMI-1640. Na primeira coluna foram depositados 50 µL do extrato diluído (controle de esterilidade das amostras). Na segunda coluna foram depositados 100 µL de cada extrato, sendo o conteúdo dos orifícios homogeneizados com o meio e transferidos para os orifícios da coluna seguinte, repetindo-se o procedimento até a coluna 12, sendo os 100 µL finais desprezados. As concentrações avaliadas variaram entre 2000 e 1,95 µg/mL para os extratos. Posteriormente, da coluna 2 a 12 foram adicionados 100 µL do inóculo padronizado (leveduras ou bactérias), sendo as placas contendo solução de esporos seladas com *parafilm*. Após a inoculação, as placas foram incubadas a 35 °C por 48h (levedura). A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração dos extratos capaz de inibir o crescimento dos microrganismos, verificado com a mudança da coloração original do meio de cultura de rosa para amarelo.

Para as bactérias, as placas foram incubadas em estufa a 25 °C por 24h ou 48h. Decorrido o período de incubação, foram depositados em todos os poços 50 µL de solução 0,1% de cloreto de trifenil tetrazólio (TTC) e as placas

re-incubadas por um período de 2h. A CIM foi definida como a menor concentração capaz de impedir o aparecimento de coloração vermelha, conferida ao meio quando as células apresentam atividade respiratória (NCCLS, 2003). No caso das bactérias, foram realizadas leituras das placas no início e final de cada ensaio, em leitora de microplacas de Elisa (ASYS) para confirmação da presença ou ausência de crescimento microbiano. Segundo ALIGIANNIS, et al. (2001), podemos considerar como de forte atividade, compostos obtidos a partir de plantas medicinais e aromáticas que apresentem CIM de até 0,5 mg/ml.

Resultados e discussão

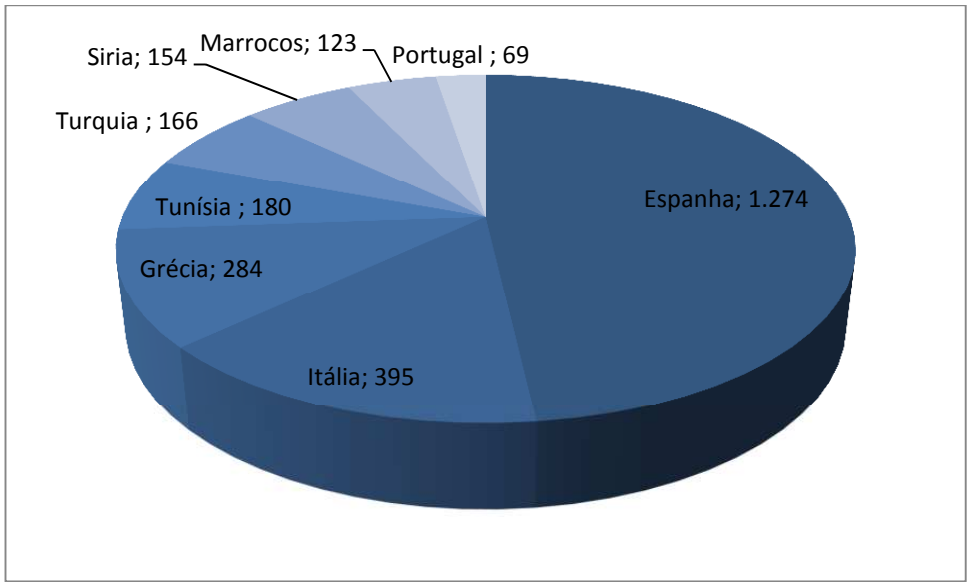
Mais de 11 milhões de hectares de oliva são cultivadas no mundo, espalhados por cinco continentes, dois hemisférios e 47 países onde o azeite de oliva é produzido. Azeitonas cultivadas para produção de azeite são colhidas de outubro a abril no hemisfério norte e de fevereiro a julho no hemisfério sul, embora a grande maioria das olivas do mundo são colhidas na região do Mediterrâneo. Dados mais recentes mostram que o azeite de oliva é consumido em mais de 160 países (INTERNATIONAL OLIVE COUNCIL- COI, 2015). A cultura da oliveira está presente e mistura-se com o desenvolvimento das civilizações de vários países da Europa, sendo que nas últimas décadas a oliveira foi difundida em vários outros continentes, como: Oceania (Austrália), Américas (Chile, Argentina, Uruguai, Brasil), Africano (África do Sul) e Ásia (China), existindo no mundo mais de 2.000 cultivares de oliveira. Do passado até os dias atuais a utilização de seus produtos e subprodutos se consagram na história. O azeite de oliva é utilizado para iluminar, como medicamento, como cosmético e como alimento; seus frutos utilizados como alimento, sua madeira na fabricação de móveis e utensílios e suas folhas para a produção de chás, cosméticos e ornamento.

Atualmente e segundo os últimos dados disponíveis e estimados (FAO 2014), a produção mundial de oliveira em 2014 foi de 15 milhões de toneladas em uma área de 1.035.183 ha. Esta produção vem oscilando e nos últimos 5 anos e apresentou o menor valor para o ano de 2014 e o maior para 2013, com uma produção aproximada de 22 milhões de toneladas de frutos.

Quando se analisa a média de um histórico de período maior, a Espanha e Itália são os principais países produtores no mundo. Para o último ano analisado, 2014, a Espanha foi o principal país produtor e apresentou uma produção para 2014/2015 de 4,6 milhões de toneladas do fruto, seguida pela Grécia (2,3 milhões de toneladas), Itália (2 milhões de toneladas), Turquia (1,8 milhões de toneladas) e Marrocos com 1,2 milhões de toneladas.

O maior mercado da cultura é o da produção de azeite de oliva, a Espanha e Itália despontam neste mercado no mundo apresentando as maiores médias de produção nos últimos 6 anos. A Espanha apresentou 1 milhão 274 mil toneladas de azeite de oliva, seguido da Itália com 395 mil toneladas de azeite de oliva, Grécia, Tunísia, Turquia, Síria, Marrocos e Portugal, conforme GRAF.1.

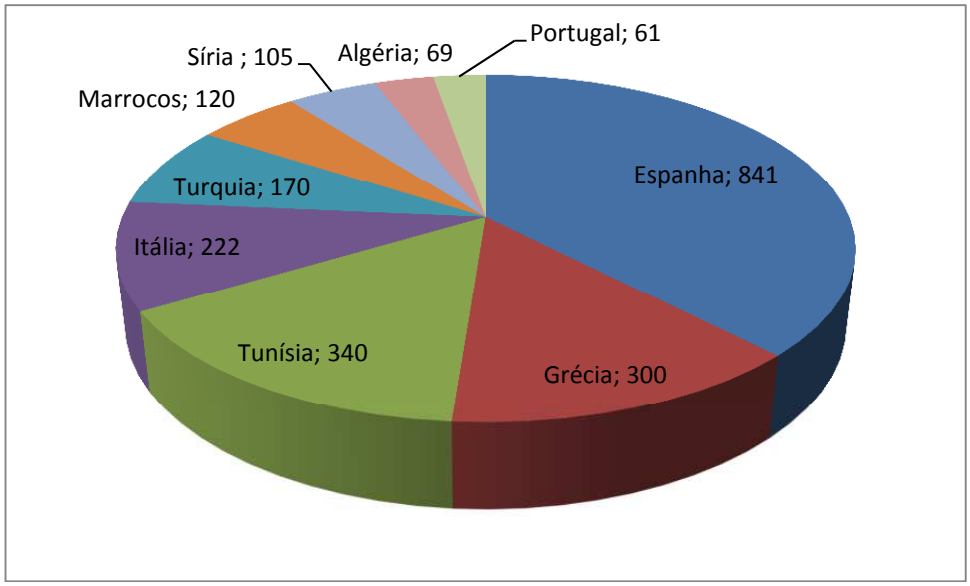
GRÁFICO 1. Valores de produção de azeite de oliva médio dos últimos 6 anos (2010 a 2015) em mil toneladas dos maiores produtores mundiais.



Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados do COI 2015.

Dados preliminares do COI indicam que a produção mundial 2014/1015 foi de 2.444 milhões de toneladas de azeite de oliva. Países da União Européia representaram 70% deste valor, sendo a Espanha o país que mais produziu azeite de oliva com 841.500 toneladas, seguida da Grécia 300 mil toneladas e Itália 222 mil toneladas, conforme pode ser visto no Graf. 2.

GRÁFICO 2. Estimativas de valores de produção de azeite de oliva ano 2014/2015 em mil toneladas, dos principais produtores mundiais.



Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados do COI 2015.

Em 2014 na Espanha e na Itália, os maiores produtores de azeite, tiveram baixa colheita de frutos, ou melhor, níveis tão baixos que podem ser comparados aos dos anos 1990-91. Na Espanha, houve uma redução de 54 por cento na produção de azeite: apenas 825.700 toneladas de azeite de oliva em 2014/2015 em comparação com a produção recorde do ano 2013/2014 de 1.780.000 toneladas. A produção na Itália diminuiu de 461,200 toneladas para 302.500 toneladas - uma queda de 34 por cento quando comparamos as safras 2013/2014 e 2014/2015. A colheita de azeitonas da Espanha foi prejudicada pelo clima quente durante o período de floração e pela alta incidência de doenças.

A queda na colheita de azeitonas da Itália foi afetada por uma série de eventos negativos: em junho, uma grande onda de calor causou o secamento das flores colocando em risco a produção de frutos. As frutas sobreviventes também tiveram de lutar contra a alta umidade, chuvas abundantes e pouco sol, em períodos posteriores, condições ideais para doenças e pragas, como é o caso da mosca (*Olea Bactrocera*) que disimou muitos olivais. Outro fator que também contribuiu com esta queda foi a forte chuva de granizo que ocorreu durante o mes de setembro do último ano da análise (2014/2015) na Toscana, local de excelência em produção mas que apresentou colapso da produção, chegando a atingir picos de queda de 90%, mas em média, entre 70 a 50% na queda de produção.

Enquanto isso, alguns países têm experimentado um excedente. Grécia, o terceiro maior produtor de azeite no mundo, conforme Grafico 1. este ano vai estar dentro do alcance do rendimento esperado de 300.000 toneladas, contra 132.000 no ano passado (um aumento de 127%), enquanto a produção da Tunísia aumentou significativamente para 340.000 toneladas (2014/2015) de 70.000 (2013/2014) (um aumento quase que cinco vezes) de acordo com estimativas do COI.

As importações mundiais de azeite de oliva é uma crescente desde o ano de 2008/2009 chegando a um valor de 891 mil toneladas do produto. Os principais países importadores de azeite de oliva do mundo foram, segundo a estimativa dos últimos dados do COI de 2014/2015, os EUA (294,5 mil toneladas), Espanha (102 mil toneladas), Itália (79,3 mil toneladas) e Brasil (66,5 mil toneladas). Vale ressaltar que Espanha e Itália importam em parte estes azeites da Tunísia, Grécia entre outros, para engarrafar e revender com suas marcas ao Mundo.

O Brasil é totalmente dependente das importações de azeite de oliva. De acordo com os dados do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior e levando-se em consideração as mercadorias de azeite de oliva que entram no país que são: azeite de oliva virgem, azeite de oliva refinado e outros azeites de oliva, o país importou em 2015, 55.931 toneladas destes. Quando comparamos com o ano anterior, 2014, que houve uma importação de 73.088 toneladas, podemos notar uma queda de aproximadamente 23%, em virtude do agravamento da crise econômica brasileira e desaquecimento do consumo, porém historicamente quando se analisa períodos de tempo maiores, o consumo e importação de azeite de oliva são quase sempre crescentes. Os principais países exportadores de azeite de oliva para o Brasil são: Portugal que historicamente sempre foi o principal exportador para o país desde o Brasil Colônia, seguido por Espanha, Itália, Argentina e Chile que se revezam entre a segunda e quinta posição.

O consumo de azeite de oliva pelo mundo varia de 16,3 kg/por pessoa/por ano no caso da Grécia, seguido pela Espanha com 10,4 kg/por pessoa/por ano e no Brasil este valor encontra-se em 0,4 kg/por pessoa/por ano (COI, 2015), que apesar de baixo, vem crescendo nos últimos anos em

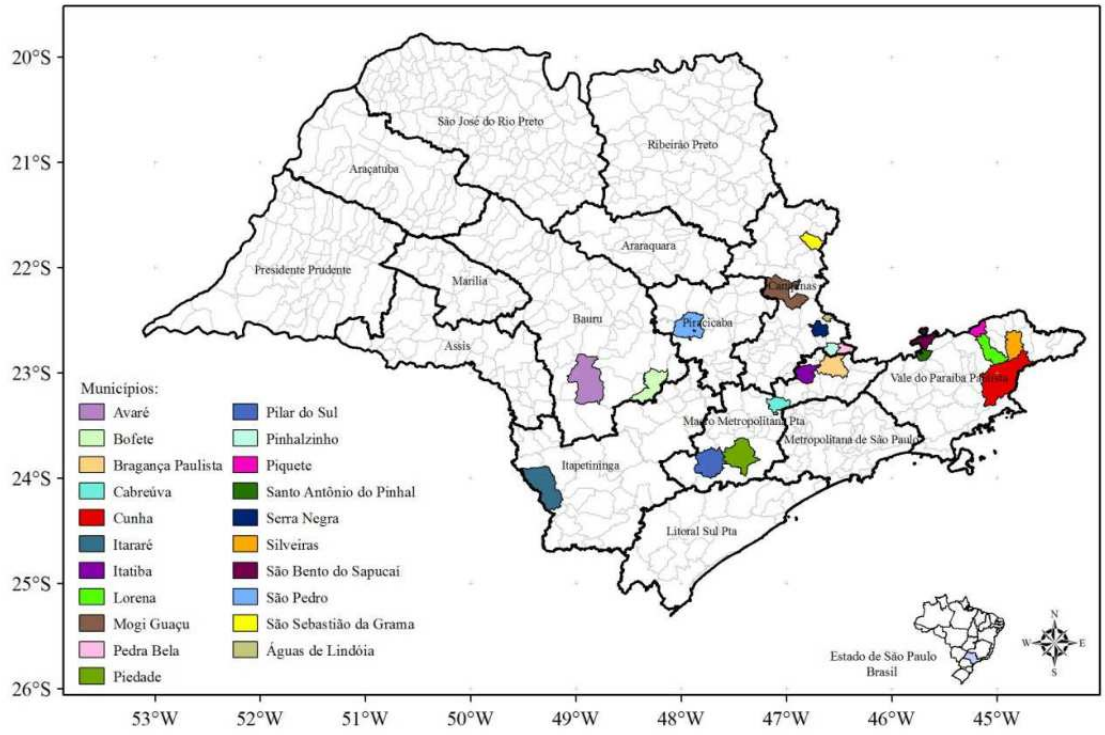
virtude dos inúmeros benefícios que o produto trás para saúde, da disseminação da dieta do mediterrâneo, do maior acesso e conhecimento dos azeites de oliva importados. Entretanto quando verificamos a qualidade de algumas marcas de azeites de oliva importados, um grande desafio é gerado ao mercado interno brasileiro, pois no Brasil não há regulamentação efetiva de controle destes produtos, então produtos vindo de várias partes do mundo, enfrentam uma cadeia logística quase que na sua maior parte não adequada ao produto, passam pelo processo de engarrafamento longe de suas origens e podem ainda sofrer adulterações. Atualmente há inúmeras análises químicas contempladas por normativas internacionais a fim de se evitar estas fraudes, porém estas ainda são atrasadas e ineficientes quando comparadas com o mercado de mistura e adulteração de azeites de oliva.

O desenvolvimento e aperfeiçoamento da produção nacional brasileira da cultura de oliveira para produção de azeite é um grande desafio e vem crescendo nas últimas décadas. Segundo GOMES (1979), algumas iniciativas no país ocorreram no pós guerra, contudo foi apenas nas últimas décadas que especialistas, produtores, pesquisadores e técnicos estão voltados a descrever, adaptar, desenvolver e aperfeiçoar sistemas de produção agrícola, qualidade do produto e mercado da oliveira. Algumas boas experiências em nível de Estados brasileiros, já podem ser vistas com a produção de algumas marcas de azeites nacionais, como é o caso dos estados do Rio Grande do Sul e Minas Gerais.

Em São Paulo a partir de 2009, devido as demandas internas de produtores, a Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, através da Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios, criou a Portaria APTA nº 230, de 31-3-11 que trata da efetivação da Comissão Técnica para assessoramento técnico-científico da cultura da oliveira no Estado de São Paulo no qual esta comissão é formada por um grupo de pesquisadores especialistas em diversas áreas da cadeia produtiva para estudar e aperfeiçoar a produção interna de azeite de oliva. Atualmente no estado de São Paulo, de acordo com os questionários aplicados pelo grupo, podemos obter um panorama da situação produtiva da cultura.

O estado de São Paulo apresentava segundo dados levantados, até o ano de 2016 uma área de 337,4 hectares implantados com a cultura, totalizando aproximadamente 131.613 plantas no campo. Estas áreas produtivas estavam distribuídas em 21 municípios paulistas, caracterizados de acordo com a divisão por regiões do IBGE, conforme pode ser observado na FIG.1, totalizando aproximadamente 32 propriedades rurais.

FIGURA 1- Municípios paulistas que possuem área implantada com a cultura de oliveira, segundo levantamentos aplicados pelos autores.



As regiões que apresentam maior número de produtores são as regiões de Campinas e Vale do Paraíba Paulista, sendo que a região de Campinas concentra o município que possuía maior área com a cultura da oliveira, que é o de São Sebastião da Grama, com aproximadamente 130 hectares, representando 38% da área total implantada no Estado, conforme TAB.1. Os sistemas de produção de oliveiras mais antigos e ainda existentes, levantados pela pesquisa, no estado de São Paulo datam do ano de 2008 em diante, sendo assim ainda muito recente para obtermos dados para caracterização do olival e comparação com dados das regiões produtores do mediterrâneo. No Estado, apesar de algumas pequenas extrações de azeite, ainda não temos

nenhum produtor que tenha obtido dados de produção de azeite por mais de 5 anos.

TABELA 1- Municípios paulistas que possuem área implantada com a cultura de oliveira, valor da área implantada (hectares) e número de plantas no campo.

Municipio do olival	Área Olival (ha)	Numero de plantas
Avaré	7,20	3000
Aguas d Lindoia	5,00	2000
Bofete	1,60	650
Bragrança Paulista	1,20	480
Cabreúva	3,50	1400
Cabreúva	0,30	120
Cunha	3,00	1200
Itararé	12,50	5000
Itatiba	7,50	3000
Lorena	9,60	4000
Mogi Guaçu	0,80	245
Pedra Bela	10,00	4000
Pedra Bela	4,00	1600
Pedra Bela	6,00	2400
Pedra Bela	0,10	40
Piedade	0,32	128
Pilar do Sul	0,47	190
Piquete	7,50	3000
Pinhalzinho	3,00	1080
Santo Antonio do Pinhal	2,50	1000
Santo Antonio do Pinhal	13,00	5100
São Bento do Sapucaí	2,00	900
São Bento do Sapucaí	7,00	2800
São Bento do Sapucaí	19,90	8000
São Bento do Sapucaí	1,00	400
São Pedro	7,00	3000
São Sebastião da Grama	80,50	32.880
São Sebastião da Grama	49,00	15000
Serra Negra	46,00	18500
Serra Negra	3,70	1500
Silveiras	7,20	3000
Silveiras	15,00	6000
TOTAL	**337,39**	**131.613**

Através das visitas técnicas realizadas por parte da equipe técnica do trabalho, juntamente com as informações obtidas através da Associação ASSOLIVA e da OlivaBR, pode-se notar que a maioria das propriedades rurais que cultivam oliveira configuram-se como de pequenos produtores, porém com alto grau de instrução. Muitos iniciaram a produção sem saber muito sobre o cultivo em condições brasileiras. A maioria destes cultivos estavam com 3-7 anos de idade. As principais variedades de oliveira plantadas no estado vão de Arbequina, Arbosana, Ascolana, Coratina, Frantoio, Grapolo, Leccino, Koroneiki, Maria da Fé, Picual, sendo estas variedades para a produção de azeite e adquiridas exclusivamente de três empresas: Agromillora (Empresa espanhola que trabalha, dentre outras espécies, com cultivares de oliveira, sendo a primeira empresa comercial a introduzir mudas desta planta no país), a Epamig (Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais que através de suas pesquisas desenvolveu um cultivar mais adaptado às condições brasileiras e a Tecnoplanta do Rio Grande do Sul.

Assim como a azeitona e o azeite de oliva que têm propriedades importantes para a saúde humana. As folhas de oliva são usadas tradicionalmente como remédio na forma de extrato, chás ou em pó na Europa e países do mediterrâneo para curar certas doenças. Sendo que muitos desses produtores de azeite europeus pagam uma taxa aos produtores de oliva para Disponibilização das folhas de oliva (OZCAN; MATTHAUS, 2017).

Historicamente as folhas de oliva foram usadas como remédio para febre e doenças como malária podendo também serem usadas como: antimicrobiano tendo atividade contra viroses, retroviroses, bactérias, fungos, leveduras e outros parasitas, gastroprotetor, hipotensivo e problemas do coração (CIAFARDINI et al, 2002; BISIGNANO et al, 1999; MARKIN e DUEK 2003; AZIZ et.al, 1998; DEKANSKI, 2009; KHAYYAL et al, 2002.

No Brasil as condições tropicais, favorecem o crescimento vegetativo da planta, o que faz com que especialmente nas épocas de podas, gere-se muita folha, obtidas por este processo de manejo do olival, com baixo indice de aproveitamento.

De acordo com SIMÕES et al (2004), alguns flavonóides são responsáveis por atividades antiinflamatórias e antimicrobianas. Segundo

COWAN (1999), os terpenos são ativos contra bactérias, vírus, fungos e protozoários. Terpenos são citados por apresentarem atividade antimicrobiana contra várias bactérias, tais como: *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtillis*, *S. aureus, V. cholerae, Pseudomonas aeruginosa* e menor atividade contra *Candida albicans*, dependendo do terpeno. Assim estes compostos podem estar envolvidos, isoladamente ou em associação, na atividade antimicrobiana do extrato hidro-alcoólico das folhas. Mesmo não tendo sido realizada a análise da composição química das folhas, trabalhos mostram que estas são ricas em compostos fenólicos. O trabalho de PEREIRA et al, 2007 mostrou que o uso das folhas de oliva como nutracêutico pode diminuir o risco de infecções microbianas, particularmente no trato intestinal e respiratório principalmente por causa dos compostos fenólicos.

As folhas de oliveira contêm diferentes grupos de componentes tais como: iridóides , polifenóis, flavonas e hidratos de carbono (GARIBOLDI , et al. 1986; HEIMLER et al, 1992. ; LE TUTOUR E GUEDON , 1992). A oleuropeína, um secoiridoide fenólico, é usado como o composto marcador típico de extractos fazendo parte da Farmacopéia Européia 5, e sua concentração é significativamente maior nas folhas do que nos frutos ou óleo, podendo ser responsável por inúmeros benefícios da utilização dos diferentes tipos de extratos contento folhas.

Para a atividade antimicrobiana do extrato etanólico das folhas de oliveira, os resultados podem ser visto na TAB.2.

TABELA 2- Concentração inibitória mínima do extrato etanólico bruto das folhas de oliveira das variedades Arbosana e KoroneiKI frente aos diferentes microrganismos.

	CIM mg/mL							
Amostras	*C. albicans*	*P. aeruginosa*	*E. coli*	*E. hirae*	*S. aureus*	*S. epidermides*	*S. enteritides*	*S. choleraesuis*
Extrato KF	*	*	1	*	2	*	0,35	0,5
Extrato AF	*	*	2	*	2	*	*	*

Legenda: Extrato KF = Extrato de folhas da variedade Koroneiki, Extrato AF = Extrato de folhas da variedade Arbosana

O trabalho aqui apresentado mostrou que para as duas variedades estudadas, as folhas da variedade Koroneiki foram as que melhor desempenharam atividade antimicrobiana para a *Salmonella choleraesuis*, (podendo ser encontrada em suinos).

A salmonelose em suínos é responsável por elevar os custos da produção pelo fato da necessidade de utilização de antibióticos e do aumento de mortalidade, em especial nos animais mais jovens, possuindo importância na saúde pública, pois pode ser responsável por surtos de infecções e toxinfecções alimentares. Os suínos atuam como reservatório deste agente, então seu controle se faz importante para os produtores de carne suína, (Weiss, 2002).

Da mesma forma para a *Salmonella enteritidis,*o extrato da folha da variedade Koroneiki foi o que apresentou melhores resultados*.* A *S. enteritidis* é uma bactéria que pode estar presente em frango de corte, produzindo várias implicações para a saúde pública. Esta bactéria se dissemina cada vez mais, devido ao processo de criação intensivo e ao uso indiscriminado de antibióticos na ração, possibilitando o desenvolvimento de bactérias resistentes, sendo a maior causa de surtos de enfermidades transmitidas por alimentos em alguns países como os EUA. Alimentos de origem animal como carne de aves, ovos e derivados, continuam sendo os principais responsáveis por esta infecção podendo provocar quadro diarréico grave e óbito, principalmente em crianças e idosos, ou pessoas com baixa imunidade. Nas aves, a importância da salmonelose, deve-se ao elevado prejuízo causado pela mortalidade, queda na produção de ovos e perda de peso devido à baixa conversão alimentar (CARDOSO E TESSARI, 2013).

Apresentando menor atividade, mas em intensidade mediana a fraca, ambas as variedades apresentaram atividade para a *Escherichia coli*, sendo o extrato da variedade Koroneiki o que apresentou também, melhor resultado. A *E. coli* é a bactéria mais comum e antiga do homem, gram-negativa e que pode ocasionar intoxicação alimentar nos seres humanos, sendo este um organismo indicador da contaminação fecal em amostra de alimentos, uma vez que constitue a flora intestinal humana. Já apresentando atividade antimicrobiana considerada fraca (2mg/mL), ambas as variedades tiveram comportamento igual para a *Staphylococcus aureus.* Esta é uma bactéria gram-positiva encontrada geralmente na pele de pessoas saudáveis e nas fossas nasais, podendo provocar infecções de grau leve à grave. È um patógeno oportunista sendo comum em ambientes hospitalares. Hoje podemos encontrar cepas desta bactéria resistente a meticilina, alternativa terapêutica que atuava na

enzima lactamase, a qual trazia resistência a penicilina (HIRAMATSU et al., 1997). Para os demais microorganismos testados, *Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus hirae e Staphylococcus epidermidis,* os extratos testados não trouxe nenhuma inibição de crescimento para estes,

A olivicultura em condições paulistas, ainda apresenta muitas incógnitas a serem respondidas até a sua completa validação, como por exemplo: quais os melhores cultivares a serem produzidos em nossas condições para a extração de azeite, quais as melhores técnicas e manejo apropriado para estas variedades, qual é a representatividade do manejo de pragas e doenças dentro do custo de produção, uma vez que ainda há inconstâncias de informações sobre o reflexo deste manejo em condições paulistas, qual a produtividade real em nossas condições e seu comportamento ao longo dos anos, qual será o tempo de retorno do investimento do produtor, aplicação e aproveitamento dos coprodutos da cultura, como as folhas, o bagaço, água de lavagem dos maquinários, entre outras. Mas inúmeras são as oportunidades a serem estudadas, no sentido de descrever biologicamente, quimicamente e agronomicamente as variedades que estão sendo implantadas em nosso Estado e País e descobrir aplicações para seus produtos e subprodutos.

Conclusão

Através deste trabalho verificou-se que no que tange ao mercado de azeites, azeites brasileiros e paulistas poderão suprir com qualidade parte desta demanda de mercado, uma vez que no Estado de São Paulo iniciativas de produtores já estão em desenvolvimento. A produção nacional profissionalizada poderia trazer ao mercado consumidor produtos mais frescos, e de maior saudabilidade. O estado de São Paulo tem realizado estudos e acompanhado a evolução dos olivais implantados. Alguns destes ainda em fase de adequação e da busca da melhor condução agronômica, porém visando a excelência na produção. Trabalhar com seus subprodutos também pode trazer lucratividade ao produtor. Neste trabalho podemos notar que as folhas de algumas variedades de oliveira podem apresentar potencial aplicação em diversos mercados como os de ração animal. Neste contexto outros

trabalhos estão sendo realizados pela equipe de modo a agregar cada vez ao desenvolvimento desta cadeia produtiva.

Bibliografia

BOHN, J. **O Grande Livro da Oliveira e do Azeite**, editor Dinalivro, Lisboa, Portugal, 2013. 286p.

ABRUNHOSA, A. O Lado Saudável do Azeite. **Revista Az-zait**, Casa do Azeite, 40-55p.

ALIGIANNIS, N; KALPOTZAKIS, E; MITAKU, S; CHINOU, I.B. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two Origanum species. **J. Agric. Food Chem**. v.40, 2001, p. 4168-4170.

AZIZ,N.H; FARAG, S.E., MOUSA, L.A., ABO-ZAID, M.A. COmparative antibacterial and antifungal effects of some phenolic compounds. Microbios, 93, 1998, p.43-54.

BERTONCINI, E.I.; TERAMOTO, J.R.S; PRELA-PANTANO **Desafios para produção de azeite no Brasil**. 2010. Artigo em Hypertexto. Disponível em: http://www.infobibos.com/Artigos/2010_4/DesafioOliva/index.htm. Acesso em: 12/8/2016.

BISIGNANO, G.; TOMAINO, A.; CASCIO, R.L.; CRISAFI, G.; UCCELA, N.; SAIJA, A. On the in vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. **J. Pharm, Pharmaco**. 51, 1991, p.971-974.

CARDOSO, A. L. S. P; TESSARI, E.N.C. *Salmonella enteritidis* em aves e na saúde pública: Revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, ano XI, numero 21, 2013, 27p.

CIAFARDINI, G.; ZULLO, B.A. Microbiological activity in stored olive oil. Int.J.Food Microbiol. 75, 2002, p.111-118.

COWAN, M.M. Plant products as antimicrobial agents. Clinical Microbiology Reviews, v.12, 1999, p.564-82.

DEKANSKI, D.; JANICIJEVIC-HUNDOMAL, S.; TADIC, V.; MARKOVIC, G., ARSIC, I.; MESTROVIC, D.M. Photochemical analysis and gastroprotective activity of an olive leaf extract. **J.Serb. Chem. Soc**. 74, 2009, p.367-377.

GARIBOLDI, P; JOMMI, G; VEROTTA, L. Secoiridoids from *Olea europaea*. **Phytochemistry** 25, 1986, p.865–869.

GOMES, P. A olivicultura no Brasil. Edições melhoramentos, 1979, 208p.
HEIMLER, D; PIERONI, A; TATTINI, M; CIMATO, A. Determination of flavonoids, flavonoid glycosides and biflavonoids in *Olea europaea* L. leaves. **Chromatographia** 33, 1992, p.369–373.

HIRAMATSU K, HANAKI H, INO T, YABUTA K, OGURI T, TENOVER FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother, 40, 1997, p.135-136. Acessível em: http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/40/1/135

KHAYYAL, M.T.; EL-GHAZALY M.A.; ABDALLAH, D.M.; NASSAR, N.N.; OKPANYI, S.N.; KREUTER, M.H. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (Olea europaea) in L-NAME induced hypertension in rats. ***Arzneimittelforschung***, 52(11), 2002, p. 797-802.

LE TUTOUR, B; GUEDON, D. Antioxidative activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. **Phytochemistry**, 31, 1992, p.1173–1178.

MARKIN, D., DUEK, L., BERDICEVSKY, I. In vitro antimicrobial avtivity of olive leaves. **Mycoses**. 46, 2003, p.132-136

NCCLS., 2002a. Método de referência para testes de diluição em caldo para determinação da sensibilidade de leveduras à terapia antifúngica – 2ª. edição, M27-A2, 22, 15.

NCCLS., 2002b. Referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade a terapia antifúngica dos fungos filamentosos, M38A, 22, 16.

NCCLS., 2003. Metodologia dos testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos por diluição para bactéria de crescimento aeróbico - 6ª. edição, M7-A6, 23, 2.

INTERNACIONAL OLIVE COUNCIL - COI. International Olive Oil Production – Costs Study. Outubro de 2015. Disponível em: http://www.internationaloliveoil.org/documents/index/1815-international-olive-oil-production-costs-study?lang=en_US. Acesso em: 16 fevereiro 2016.

OZCAN, M; MATTHAUS, B. A review: benefit and bioactive properties of olive (*Olea europaea* L.) leaves**. European Food Research & Technology,** vol. 243 Issue 1, 2017, p89.

PEREIRA, A.P; FERREIRA, I.C.F.R; MARCELINO, F; VALENTÃO, P; ANDRADE, P.B. SEABRA, R; ESTEVINHO, L; BENTO, A; PEREIRA, J.A. Phenolic Compounds and Antimicrobial Activity of Olive (Olea europea L. Cv. Cobrançosa) Leaves. **Molecules.** 12, 2007, p.1153-1162.

Proteste, Azeites decepcionam novamente em teste do Proteste. Disponível em:https://www.proteste.org.br/institucional/imprensa/press-release/2016/azeites-decepcionam-novamente-em-teste-da-proteste, agosto de 2016 e dezembro de 2013.

SIMÕES, C.M.O. et al. Farmacognosia da planta ao medicamento. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ Universidade Federal de Santa Catarina, 2004. 1102p.

WEISS, L.H.N. et al. Ocorrência de *Salmonella* sp em suínos de terminação no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras., v. 2, n. 3, 2002, p. 104-108.

DADOS AUTORES

Juliana Rolim Salomé Teramoto- Graduada em 2001 em Engenharia Agronômica pela Universidade de São Paulo (Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz"ESALQ/ USP), sendo bolsista CAPES e CNPQ (entre os anos 1997-2001). Mestre em Fisiologia e Bioquímica de Plantas pela Universidade de São Paulo (ESALQ/USP) sob a orientação de Ricardo Ferraz de Oliveira com bolsa CAPES (2005-2007) e especialista em Gerenciamento Ambiental pela Universidade de São Paulo (ESALQ/ USP) ano 2003. Atualmente é pesquisadora científica do Instituto Agronômico (IAC) na área de Fitoquímica. Tem experiências em bioquímica de produtos vegetais (química orgânica e analítica), atuando principalmente com produtos agrícolas alimentares, nutrientes e compostos ativos. Email: juliana@iac.sp.gov.br.

Raquel Castelluci Caruso Sachs- Engenheira Agrônoma pela Universidade de São Paulo (1998), Licenciada em Ciências Agrárias pela Universidade de São Paulo (2001), mestre em Economia Aplicada pela Universidade de São Paulo (2002) e doutora em Economia Aplicada pela Universidade São Paulo (2015). Atualmente é pesquisadora científica V da Agência Paulista de Teconologia dos Agronegócios - Secretaria da Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo (APTA/SAA). Tem experiência na área de Agronomia, com ênfase em Estatística, atuando principalmente nos seguintes temas: métodos econométricos; cana-de-açúcar; setor sucroenergético e desenvolvimento regional. Email: raquelsachs@apta.sp.gov.br

Vera Lúcia Garcia Rehder- Graduada Química pela Universidade Federal de São Carlos (1980), mestrado em Química pela Universidade Federal de São Carlos (1984) e doutorado em Química pela Universidade Estadual de Campinas (1991). Atualmente é pesquisador B no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP. Tem experiência na área de Química, com ênfase em Semi-síntese de produtos naturais e Fitoquímica de Plantas Medicinais, atuando principalmente em projetos multidisciplinares nas seguintes linhas de pesquisa: 1- Semi-síntese de derivados de produtos naturais, 2- Estudos químicos de plantas medicinais bioguiados por ensaios de atividades anti-parasitária (esquistossomose e

estrongiloidiase), microbiológica, antiproliferativa,entre outras, destacando as seguintes plantas do gênero Phyllanthus, Mikania, Aldama (Viguiera), entre outros; 3- Extração, análise e isolamento de compostos de Óleos essenciais de interesse farmacêutico e cosmético. Credenciada nos cursos de pós-graduação Biociências e Tecnologia de Produtos Bioativos do IB da UNICAMP. Email: rehder@cpqba.unicamp.br

Marta Cristina Teixeira Duarte- Possui graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (1982), Mestrado e Doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Vegetal) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Atualmente é pesquisadora A da Universidade Estadual de Campinas na Divisão de Microbiologia do CPQBA/UNICAMP, Diretora Associada do CPQBA/UNICAMP e Professora plena dos programas de pós-graduação em Odontologia da FOP/UNICAMP - Piracicaba e de Ciência de Alimentos da FEA/UNICAMP. Tem experiência na área de Microbiologia, com ênfase em Bioquímica de Microrganismos, atuando principalmente nos seguintes temas: Atividade Antimicrobiana de Plantas Medicinais e Aromáticas, Enzimologia, Fermentações e Microbiologia do Ar. Email: mduarte@cpqba.unicamp.br

Adriana da Silva Santos de Oliveira- Atualmente trabalha na Divisão de Química Orgânica e farmacêutica do Centro Pluridisciplinar de Pequisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da UNICAMP. Tem experiência na área Química, com ênfase em cromatografia e produtos naturais, atuando principalmente nos seguintes temas: análises cromatográficas, isolamento de princípios ativos de plantas, estudos de óleos essenciais, etc. E-mail: adriana@cpqba.unicamp.br

INFLUÊNCIA DA RENISUS SOBRE O NÚMERO DAS PUBLICAÇÕES BRASILEIRAS

GRANDO, Rogério
UNICAMP

JORGE, Michelle Pedroza
Faculdade Jaguariúna

FIGUEIREDO, Mariana Cecchetto
UNICAMP

FOGLIO, Mary Ann
UNICAMP

Resumo: O uso de plantas medicinais é uma prática comum na medicina popular, correspondendo a uma das ferramentas empregada pelo homem no tratamento de enfermidades de todos os tipos. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, cerca de 70 a 90 % da população nos países em vias de desenvolvimento dependem das plantas medicinais na atenção primária à saúde, em alguns países industrializados, o uso de produtos da medicina tradicional é igualmente significante, sua população tem usado esses recursos da medicina tradicional sobre a denominação de complementar, alternativa ou não convencional. As plantas medicinas são sem dúvida uma das principais fontes de moléculas pra o tratamento das mais variadas moléstias, por outro lado, elas podem desencadear reações adversas pelos seus próprios constituintes, devido a interações com outros medicamentos ou alimentos, ou ainda relacionados a características intrínsecas do usuário. A fim de minimizar a utilização indiscriminada e muitas vezes insegura das plantas medicinais foram aprovadas a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), contemplando, dentre outros seguimentos, diretrizes e responsabilidades institucionais para implantação/adequação de ações e serviços de plantas medicinais e fitoterapia no Sistema Único de Saúde. A aprovação da PNPIC desencadeou o desenvolvimento de políticas, programas e projetos em todas as instâncias governamentais, pela institucionalização dessas práticas no SUS dentre elas a Publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o SUS (RENISUS). Tendo em vista o importante seguimento das plantas medicinal e fitoterápico para os usuários do Sistema Único de Saúde, o objetivo desse trabalho foi verificar se RENISUS está cumprindo sua finalidade de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento de doenças. **Métodos:** Para a realização deste trabalho, foram selecionados artigos com abordagem qualitativa exploratória descritiva ou comparativa e posteriormente, foi feito o levantamento do número de artigos publicados antes e após a RENISUS em bases de dados científicas, seguido da análise das espécies que mais geraram interesse após a publicação da lista

e por fim análise das publicações de espécies pré-selecionadas. **Resultados:** A presente revisão constatou que a RENISUS juntamente com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos parece ter estimulado as pesquisas com as plantas contidas na lista nacional, evidenciado pelo aumento do número de publicações e o aumento das pesquisas de autoria nacional após a publicação da lista. Porém, o estudo com espécies vegetais é bastante complexo, considerando que diversos fatores devem ser avaliados para que seja garantida a eficácia, segurança e qualidade dos produtos obtidos e isso torna o trabalho moroso, mas com muitas oportunidades de pesquisas.

Introdução:

O uso de plantas medicinais é uma prática comum na medicina popular, correspondendo a uma das ferramentas empregada pelo homem no tratamento de enfermidades de todos os tipos. (Oliveira e Araujo, 2007; Souza, Mello e Lopes, 2012). Seu uso baseia-se, principalmente, na sabedoria popular e esse conhecimento é transferido entre gerações sendo uma fonte de agentes medicinais por milhares de anos. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, cerca de 70 a 90 % da população nos países em vias de desenvolvimento dependem das plantas medicinais na atenção primária à saúde, em alguns países industrializados, como o Canadá, França, Alemanha e Itália, o uso de produtos da medicina tradicional é igualmente significante, sua população tem usado esses recursos da medicina tradicional sobre a denominação de complementar, alternativa ou não convencional (WHO, 2011).

Estima-se que o mercado mundial de fitoterápicos movimenta cerca de US$ 26 bilhões, enquanto o mercado brasileiro movimenta apenas 2,5% desse valor (US$ 0,65 bilhão). Apesar da rica biodiversidade, o Brasil tem hoje somente um fitoterápico baseado na flora brasileira e, dos fitoterápicos registrados na Anvisa, uma pequena parte é oriunda de espécies nativas, que demonstra necessidade de investimentos em pesquisas com espécies da flora nacional (Mioto,2010).

As plantas medicinas são sem dúvida uma das principais fontes de moléculas pra o tratamento das mais variadas moléstias, segundo revisão de Newman e Cragg (2013) estima-se que 75 % dos medicamentos comercializados atualmente são direta ou indiretamente oriundos das plantas

medicinais, isso porque, elas são capazes de sintetizar compostos químicos complexos com mecanismos de ação inéditos.

Por outro lado, plantas medicinais podem desencadear reações adversas devido aos seus próprios constituintes, interações com outros medicamentos, ou ainda, relacionadas a características intrínsecas do usuário. Além disso, a falta de regulamentação e controle na comercialização eram fatores que facilitavam o acesso a esses produtos, aumentando o uso indiscriminado, o risco de contaminação e/ou adulteração do material (Toccafondo & Huand, 2012 Simões *et al.,* 2008; Silveira, Barreira & Arraes 2008; Balbino & Dias, 2010).

A fim de minimizar esses problemas, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio das RDC 26/2014 e IN 4 / 2014, redefiniu os critérios de classificação de produtos a base de plantas medicinais, além do medicamento fitoterápico, foi inserido o Produto Tradicional Fitoterápico (PTF). Com essas normas a ANVISA estabeleceu regras principalmente no que se diz respeito ao controle de qualidade dos produtos a base de plantas medicinais e, consequentemente, restringe ainda mais o mercado de produtos compostos por plantas medicinais industrializados, garantindo o acesso do usuário a um produto eficaz e seguro.

No âmbito do Sistema de Único de saúde, a fitoterapia foi inserida através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), que contemplando, dentre outros seguimentos, diretrizes e responsabilidades institucionais para implantação/adequação de ações e serviços de plantas medicinais e fitoterapia no Sistema Único de Saúde (Brasil 2006[1]).

A aprovação da PNPIC desencadeou o desenvolvimento de políticas, programas e projetos em todas as instâncias governamentais, pela institucionalização dessas práticas no SUS. Na instância federal, destaca-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, regulamentada pelo decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, com diretrizes e ações para toda a cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos. Atualmente essa política é o instrumento norteador para a implantação do uso de plantas medicinal e fitoterápico no sistema de saúde pública do Brasil (Brasil 2006[2]).

Dentre os avanços oriundos da indução das políticas nacionais podem-se destacar a ampliação da oferta de serviços e produtos da fitoterapia na rede pública; Instituição de grupos técnicos para definição de normas e produtos para o SUS; Aprovação do Programa Nacional e instituição do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos; Inclusão de oito fitoterápicos no Elenco de Referência Nacional de Medicamentos e Insumos Complementares para a assistência farmacêutica na atenção básica; Incentivo à pesquisa e desenvolvimento de plantas medicinais e fitoterápicos, pelo Ministério da Saúde, em parceria com outros órgãos de fomento; Inclusão do tema na Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde e na Rede de Pesquisas em Atenção Primária à Saúde; Instituição da Farmácia Viva no âmbito do SUS; aprovação de políticas e programas estaduais e municipais, publicações de normas norteadoras de boas práticas de manipulação e controle de qualidade de medicamentos fitoterápicos e produto tradicional fitoterápico e a Publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o SUS (RENISUS);

Essa relação é composta por 71 espécies selecionadas a partir de um levantamento etnofarmacológico e a inclusão de plantas nativas que podem ser cultivadas em pelo menos uma das regiões do país. Seu principal objetivo é orientar estudos que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento (Anexo 1).

Tendo em vista o importante seguimento das plantas medicinais e fitoterápicos para os usuários do Sistema Único de Saúde, o objetivo desse trabalho foi verificar se RENISUS está cumprindo seu objetivo perante a orientação de pesquisas para a elaboração de novos fitoterápicos para uso da população.

Métodos

Para a realização deste trabalho, foram selecionados artigos com abordagem qualitativa exploratória descritiva ou comparativa, dependendo da fase do estudo.

LEVANTAMENTO do número de artigos publicados antes e após publicação da RENISUS em bases de dados científicas.

Foi realizado levantamento do número de artigos publicados em três bases de dados científicos, sendo elas a SCOPUS, *Web of Science* e Pubmed. O período definido para levantamento dos dados foi de 01 de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2008 (antes da RENISUS) e de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2013 (pós RENISUS). As pesquisas foram realizadas, inicialmente sem limitações e posteriormente com a limitação de trabalhos publicados no Brasil para todas as espécies. As palavras chaves utilizadas na busca em questão foi o nome da espécie que constava na RENISUS. Após compilação dos dados, foi calculada, a média de publicação anual e total por espécie, antes e pós a publicação da lista da RENISUS, a porcentagem dos estudos realizados no Brasil e a determinação das plantas que mais geraram interesse de estudo após a publicação da relação nacional.

Levantamento das espécies que mais geraram interesse após a publicação da RENISUS

Primeiramente foi realizada uma classificação em ordem decrescente dos números de artigos publicados de cada espécie antes da RENISUS, resultando em um *ranking*. Após, foi realizada uma nova classificação em ordem decrescente dos números de artigos publicados de cada espécie pós RENISUS obtendo-se um novo *ranking.* Através da subtração da classificação anterior a RENISUS menos a classificação pós RENISUS foi gerada uma nova lista com as espécies que mais se deslocaram de classificação. Analisando a nova classificação foram impostos limites de no mínimo 10 artigos publicados pós RENISUS em que mais de 80 % das publicações fossem de autorias nacionais, para selecionar as espécies que mais geraram interesse de estudo.

Análise das espécies pré-selecionadas

Após a seleção das espécies mais estudas, foi feita uma varredura nos artigos publicados visando os trabalhos contribuíram com dados para definição dos parâmetros de eficácia, segurança e reprodutibilidade. Para a divisão desses grupos, foram analisados os trabalhos publicados após a RENISUS e foram avaliados os títulos, resumos e quando necessário o texto completo dos periódicos encontrados durante o período. Foram excluídos das pesquisas, os

trabalhos de revisão, os trabalhos onde foram realizadas triagens com mais de três espécies e os trabalhos cujo objetivo principal não era avaliar a atividade farmacológica visando o uso humano.

Resultados e Discussão

A fim de reduzir problemas causados pelo uso indiscriminado das plantas medicinais, houve a inserção da PNPIC e da PNPMF que regulamentam a fitoterapia no SUS. Um dos objetivos dessas politicas é estabelecer critérios para garantir a população o acesso a fitoterápicos e a serviços, relacionados à fitoterapia, seguros e eficazes promovendo o uso sustentável da biodiversidade e o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (Brasil 2006 [1 e 2]).

A PNPMF trouxe como diretriz, além de outras ações, a elaboração/adequação de marco regulatório e incentivo à pesquisa de plantas medicinais e fitoterápicos priorizando a biodiversidade do país. Sendo assim, foi criada uma lista com espécies vegetais, considerando sua utilização nos serviços de saúde estaduais e municipais, dados etnofarmacologicos, estudos químicos e farmacológicos disponíveis. Com base nesse documento, em 2008, foi elaborada a Relação Nacional de Plantas de Interesse ao SUS (Brasil, 2014[3]).

Com base nos dados obtidos nessa revisão, podemos observar que a RENISUS vem estimulando as pesquisas nacionais evidenciado pelo aumento de 173,30 % das publicações de autoria nacional após a publicação da Lista. O Brasil publicava a média de 237,73 artigos anuais e cinco anos após a publicação das espécies de interesse o Pais passou a publicar a média de 649,73 artigos anuais. Comparando com a média mundial, antes da RENISUS havia uma publicação de 1774,07 artigos e após a publicação da lista a média é de 3303,73 correspondendo um aumento de 86,22% (Tabela 1).

Infelizmente, apesar da rica biodiversidade brasileira o Brasil ainda se mantém no papel de exportador de matérias-primas e uma das maiores críticas em relação às pesquisas é que as normas contra a biopirataria acabam por burocratizar excessivamente as pesquisas, o que dificulta o acesso às espécies brasileiras (MIOTO, 2010; Joly et al., 2011). Apesar de todas as dificuldades, os dados desse trabalho, mostraram que a publicação da RENISUS estimulou

as pesquisas visando cumprir as diretrizes da PNPMF, especialmente no que se diz respeito ao investimento em pesquisas, desenvolvimento de tecnologias e inovações em plantas medicinais e fitoterápicos, nas diversas fases da cadeia produtiva.

Os dados obtidos podem ser observados na Tabela 2. Algumas espécies como a *Glycine max* (Soja), *Passiflora spp (maracujá), Psidium guajava* (goiaba), *Aloe sp* (babosa), *Eucalyptus globulus* (eucalipto), *Curcuma longa* (alçafrão), *Allium sativum* (alho) são muito utilizadas pela a população mundial para diversos fins: alimentícios, flavorizantes, antimicrobiano, emulsificante, além de serem fontes de princípios ativos importantes. Porém, outras espécies se destacaram ao aumentarem o número de publicações após a RENISUS. Sendo assim, foram selecionadas as espécies *Solanum paniculatum*, *Caesalpinia ferrea*, *Arrabidea chica* e *Lippia sidoides.* Foi realizada uma breve revisão com os artigos publicados pós RENISUS com a finalidade de observar se as pesquisas tiveram como objetivo, garantir a eficácia, segurança e reprodutibilidade de produtos a base de plantas medicinais.

Tabela 1: Informações gerais obtidas após levantamento de dados nas bases científicas.

Tabela 02: Lista nacional de plantas de interesse ao SUS - RENISUS classificada perante a média anual dos trabalhos publicados antes e pós a RENISUS, *ranking,* deslocamento e % de estudos de autoria nacional

***Solanum paniculatum* L.** é uma espécie vegetal localizada em toda a América tropical, especialmente na região do cerrado brasileiro. No Brasil, é conhecido popularmente como "jurubeba" e é usada para tratar disfunções hepáticas e gástricos bem como ressacas e infecções virais. Estudos fitoquímicos revelaram que a planta possui alcalóides, tais como jurubebina, jubebine, e solanine. Popularmente ela é consumida na forma de infusão, decocção e sucos. Após a publicação da RENISUS observa-se um avanço nas pesquisas com essa espécie totalizando, 32 artigos publicados, nesse estudo, segundo critérios de exclusão descritos acima, foram analisados 12 artigos publicados, sendo que 25% dos estudos visavam avaliar a eficácia farmacológica, 33% dos estudos avaliaram a segurança e 42% avaliaram a reprodutibilidade dos extratos em questão.

Nos estudos de eficácia com a espécie Monteiro *et al.,*, (2012) investigam o mecanismo da fração rica em alcaloides de *S. paludosum* Moric. (Solanaceae) e concluíram que a atividade anti-hipertensiva envolve a via do NO/cGMP/PKG e canais de potássio. Lôbo *et al.,* (2010) demonstraram que o extrato etanólico de *S. paniculatum* apresentou atividade contra cepas de *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* e Valadares, *et al.,* (2009) observaram as ações antivirais e citotóxicas do extrato de *Solanum paludosum* contra linhagens do vírus da Herpes.

Os estudos de segurança demonstraram que os alcalóides esteroidais isolados protegeram as células contra danos citotóxicos e genotóxicos ocasionados pela mitomicina C (Vieira, Paula e Chen-Chen, 2010; Vieira *et al.*,, 2013) .

Os estudos que visam garantir a reprodutibilidade dos produtos demonstraram que danos mecânicos nas folhas dessa espécie podem estimular a produção de compostos voláteis (Ramos e Ramos, 2013). Guimaraes, *et al.,* (2012) verificaram que a produção de mudas em sacos plásticos aumentaram o número de folhas, comprimento de raízes entre outros fatores. Nurit-Silva *et al.,* (2012) descreveram diferentes características microscópicas dessa espécie sendo um importante fator para o controle de qualidade da droga vegetal. Basilio,*et al.,* (2012) demonstrou que as análises por UV / VIS juntamente com análise multivariada pode ser uma importante ferramenta para distinguir as espécies do género Solanum. Melo, *et al.,* (2011) em seus estudo, analisou a localização de marcadores específicos da espécie permitindo o reconhecimento de determinadas características citológicas na maioria das espécies do gênero Solanum analisadas.

***Caesalpinia ferrea**:* Conhecida popularmente como pau-ferro do Brasil a espécie utilizada pela população como antifúngico, antimicrobiano e anti-inflamatório. Estudos fitoquímicos já identificaram antraquinonas, alcalóides, depsídeos, depsidones, flavonóides, lactonas, saponinas, açúcares, taninos, sesquiterpenos e triterpenos. Após a publicação da RENISUS observa-se um avanço nas pesquisas com essa espécie totalizando 42 artigos publicados, nesse estudo, segundo critérios de exclusão descritos acima, foram analisados

14 artigos, sendo que 64% dos estudos visavam avaliar a eficácia farmacológica, 7% dos estudos avaliaram a segurança e 29 % avaliaram a reprodutibilidade dos extratos em questão.

Nos estudos de eficácia Ohira, *et al.,*(2013) identificaram dois novos compostos o, pauferrol B, e pauferrol C, isolados a partir do caule de *Caesalpinia ferrea* Mart e estes novos dímeros de calcona mostraram potentes inibidores da topoisomerase II humana e da proliferação celular através da indução da apoptose em células de leucemia humana HL 60. Lopes *et al.,,* (2013) comprovaram o efeito virocida contra *Hepes virus* e *Poliovirus* de um polissacarídeo sulfatado isolado da *Caesalpinia ferrea*. Lima, *et al.,* (2012) sugeriram a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico da espécie. Pereira *et al.,,* (2012) comprovaram a atividade anti-inflamatória do extrato e frações polissacarídicas de vagens *Caesalpinia ferrea* e sugeriram que sua ação pode estar relacionada na tanto na inibição do sistema vascular como no celular. Nos estudos realizados por Freitas *et al.,* (2012) foi concluído que o extrato das vagens de *Caesalpinia ferrea* e frações parcialmente purificadas não apresentaram atividade citotóxicas ou antitumorais em linhagens de células humanas, porém ambas apresentaram atividades anti-inflamatória e antinociceptiva. Os resultados obtidos por Vasconcelos *et al.,,* (2011) indicam que o extrato aquoso da casca do caule de *Caesalpinia ferrea* tem propriedades hipoglicemiantes e sua ação, possivelmente e decorrente a regulação da absorção de glicose no fígado e nos músculos por meio de ativação de Akt, o restabelecimento do equilíbrio de energia intracelular confirmada por inibição da ativação de AMPK. Silva *et al.,,* (2010) Determinaram que a casca do fruto e as folhas de *Caesalpinia ferrea* podem ser uma fonte alternativa de ferro, manganês e zinco na dieta alimentar.. Carvalho, *et al.,*, (2010) não observaram a reatividade vascular de ratos diabéticos após tratamento crônico com o extrato aquoso de *Caesalpinia férrea* Sampaio, *et al.,* (2009) comprovaram que o extrato metanolico de *Caesalpinia férrea* podem inibir o crescimento *in vitro* de linhagens de bactérias patogênicas orais.

No estudo de segurança realizado por Lucinda, *et al.* (2010) foi observado que a administração a longo prazo de *C. ferrea* não afeta o funcionamento normal do sistema reprodutivo de ratos Wistar.

Nos estudos que visavam garantir a reprodutibilidade, Lenhard, *et al.,*, (2013) comprovaram que o melhor crescimento das mudas de *Caesalpinia férrea* quando cultivadas em níveis de 50% de sombreamento. Dias, *et al.,* (2013) mostraram que técnica de fluído supercrítico pode ser uma alternativa para o preparo de extratos de *C. férrea* além de seu emprego em emplastos para o tratamento da inflamação; Quintao Scalon, *et al.,* (2010) avaliaram a germinação e crescimento de *Caesalpinia ferrea* em diferentes substratos e concluíram que a adição de adubo orgânico proporciona maior número e de plântulas, em menor tempo. Lenhard *et al.,*2010, comprovou que diferenças no abastecimento hídrico pode interferir no crescimento de mudas da espécie e conclui-se que a melhor condição hídrica para a produção de mudas de pau-ferro é 70% da capacidade de campo.

***Arrabidea chica* Verlot:** A espécie *A. chica* é uma liana nativa da América do Sul, conhecida popularmente como Crajiru ela encontra-se distribuídas pela região norte do Brasil e sua folhas são frequentemente utilizadas na medicina popular como antidiarreico, antiannémico, tratamento de cólicas intestinais, leucemia, albuminuria e infecções da pela. A literatura descreve que suas folhas dessa espécie contem desoxiantocianidinas, sendo que já foram identificadas a carajunina e a carajurone e esses compostos já demonstraram estar relacionados com a atividade farmacológica da espécie. Após a publicação da renissus observa-se um grande avanço nas pesquisas com essa espécie totalizando, 29 artigos publicados e três pedidos de patentes, nesse estudo, segundo critérios de exclusão descritos acima, foram analisados 16 artigos sendo que 50% dos estudos visavam avaliar a eficácia farmacológica, 12% dos estudos avaliaram a segurança e 38 % avaliaram a qualidade/reprodutibilidade dos extratos em questão.

Nos estudos de eficácia Mafioleti *et al.,*, (2013) demonstraram que o extrato hidroalcoolico de folhas *A. chica* mostrou-se efetiva contra cepas de *Helicobacter pylori e Enterococcus faecalis* (Mafioleti *et al.,*, 2013). Siraichi *et al.,*, (2013) ddemonstraram que formulações contendo extrato hidroalcoolico de *A. chica* apresentam proteção contra raios UVA e UVB. (Siraichi *et al.,*, 2013). Aro *et al.,*, (2013 [1 e 2]) observaram que o tratamento com extrato de A. *chica*

levou a uma melhor recuperação da marcha, aumento do teor e melhora na organização do colágeno, e aumentou a quantidade de sulfato de dermatano no 14º dias de cicatrização do tendão. Zago *et al.,*, (2012). Avaliaram o efeito do extrato etanolico de *Arrabidea chica* em celular epiteliais expostas a biofofonatos. Do Amaral *et al.,*, (2012). Avaliaram o extrato etanólico e suas frações foram avaliadas perante a antioxidante, citotóxica, antibacteriano e atividades diuréticas. Todas as amostras, com a exceção da fração de hexano, mostrou uma potencial atividade antioxidante. Nenhuma das amostras testadas mostrou citotoxicidade ou atividade antimicrobiana. Ribeiro *et al.,*, (2012). Avaliaram como positivo o potencial de A. chica como um agente antitumoral e foi atribuída as atividades imunomoduladoras e antitumorais devido à presença de flavonóides, tais como campferol. Costa De Oliveira *et al.,*,(2009) observaram um efeito anti-inflamatório do extrato aquoso de *A. chica*.

Os estudos de segurança demonstraram que os extratos hidroalcoólico de *Arrabidea chica* foi seguro tanto para avaliação da toxicidade aguda enquanto a fração clorofórmica não causou mutagenicidade e genotoxicitade (Dos Santos *et al.,*, 2013; Mafioleti *et al.,*, 2013)

Nos estudos de reprodutibilidade Paula *et al.,*, (2013) avaliaram a extração de antocianinas de *Arrabidea chica* usando CO2 foi capaz de extrair antocianinas de baixa polaridade enquanto os demais compostos fenólicos foram obtidos a partir de uma extração com uma mistura de CO2/etanol / água. Souza *et al.,*, (2013) avaliaram o teor de carajunina em extratos obtidos por diferentes solventes. Taffarello *et al.,*, (2013) observaram que o tratamento enzimático do extrato de *Arrabidea chica* aumentou de forma significativa o rendimento do processo extrativo. Souza *et al.,*, 2012 avaliaram a estabilidade do micropartículas de *A. chica* (teor de carajunina) formuladas com diferentes materiais de parede. Schiozer *et al.,, (2012)* observaram que a técnica de *Electrospray Ionization Mass Spectrometry fingerprint* associada a analise de multivariância foi uma alternativa útil para diferenciar diferentes variabilidades de *A. chica.* Marques Alves *et al.,, (2010)*. fizeram a analise farmacognostica folhas da espécie *A. chica*

***Lippia sidoides*:** É um arbusto aromático nativo de áreas semi-áridas do nordeste do brasileiro, popularmente conhecido como "alecrim-pimenta"

(Matos, 2007). O óleo essencial obtido a partir de suas folhas apresentou elevada concentração de timol e popularmente é utilizado como antisséptico e antimicrobiano, sendo que suas folhas e flores constituem a parte medicinal desta planta. Após a publicação da RENISUS observa-se um avanço nas pesquisas com essa espécie totalizando, 76 artigos publicados e três pedidos de patentes, nesse estudo, segundo critérios de exclusão descritos acima, foram analisados 31 artigos, sendo que 48% dos estudos visavam avaliar a eficácia farmacológica, 7% dos estudos avaliaram a segurança e 45 % avaliaram a qualidade/reprodutibilidade dos extratos em questão.

Nos estudos de eficácia, Freitas *et al.,*(2013) avaliaram que o carvacrol, um composto ativo presente na espécie *Lippia sidoides* apresentou atividade modoradora contra microorganismos *Staphylococcus aureus* e de Candida albicans quando associado a outros antimicrobianos. A atividade antimicrobiana contra cepas de *Staphylococcus aureus tambem foram observadas nos trabalhos publicados por* Castro *et al.,*, 2011 e Silva *et al.,*, 2010. Gomes de Lima *et al.,*, (2013). observaram que o óleo essencial de *Lippia sidoides* foi capaz de impedir a ovoposição de mosquitos fêmeas de *Aedes aegypti. N*o estudo realizado por Paula *et al.,* (2011) foi observado que os grânulos compostos por goma de cajueiro, quitosana e óleo essencial de *L. sidoides* foram eficientes para o controle laval desses mosquitos. Veras, *et al.,,* (2013) indicam que o timol é o componente responsável pela atividade anti-inflamatória tópica do óleo essencial de *L. sidoides* aguda, mas o uso crônico tem um efeito inflamatório. Albuquerque*, et al.,* (2013) Demonstraram que o extrato da *Lippia sidoides* demonstrou efeito antiaderente, sobre os principais microrganismos responsáveis pela consolidação do biofilme dental. Figueiroa *et al.,,(*2012) comprovaram atividade antifúngica do extrato etanólico das folhas de *Lippia sidoides* contras isolados clínicos de espécies de *Candida sp.* Veras *et al.,* (2012) observaram que o óleo essencial de alecrim-pimenta e o seu principal componente timol podem influenciar na atividade de aminoglicosídeos podendo ser usado como adjuvante na terapia contra microrganismos patogénicos do trato respiratório. Farias-Junior, *et al.,,* (2012) e Freire *et al.,,* (2011) determinaram que o óleo essencial *de L. sidoides* com altos teores de timol e cravacol apresentaram atividade leishmanicida. Souza *et al.,*, 2010 observaram a atividade ovicida do extrato hidroalcoolico contra

neomatóides do trato gastrointestinal. No Estudo clinico realizado por Carvalho Rodrigues *et al.,*, (2009) foi determinaram que géis contento óleo de *L. sidoides* apresentaram eficiência no tratamento de gengivite.

Nos estudos de segurança Gomes de Lima *et al.,* (2013), determinaram que o óleo essencial de Lippia sidoides apresentou-se moderadamente tóxico em modelos experimentais de toxicidade aguda em ratos Wistar. Almeida,*et al.,*, (2010) observaram que o óleo essencial de Lippia sidoides quando administrado por via intraperitoneal apresentou-se moderadamente tóxico (Almeida *et al.,*, 2010)

Nos estudos que visavam garantir a reprodutibilidade, Benelli, *et al.,*, (20131e2) verificaram que o teor dos compostos marcadores no óleo de *Lippia sidoides* diminuiram após o processo de secagem por leito de jorro. Outros setudos demonstraram que os extratos de alecrim pimenta secos por leito de jorro mantiveram as características químicas dos extratos secos *spray dryer* em escala laboratorial. Leite *et al.,*,(2013) avaliaram a influência da adubação orgânica na infestações de pragas e produção do óleo essencial de *L. sidoides* (Leite *et al.,*, 2013). Alvarenga, *et al.,*(2012) determinaram que a massa seca e a quantidade de óleo essencial de alecrim pimenta pode ser influenciado quando submetidos a diferentes lâminas de irrigação. Também foi observado que com o aumento do período de estresse hídrico há o aumento da produção de prolina (substancia que controla a osmolaridade em espécie vegetais) e diminuição do teor de flavonoides (Alvarenga *et al.,*, 2011). Lopes, et a., (2011) observaram que o coeficiente de cultura e eficiência do uso da água podem interferir na biomassa de Lippia sidoides. Pinheiro De Melo *et al.,*, (2011) determinaram que o período do dia para colheita do alecrim pimenta pode influenciar em teor de óleo essencial. Melo, *et al.,*, (2011) avaliou que o espaçamento entre as mudas podem interferir na biomassa e teor de óleo essencial de *L. sidoides.* Carvalho Júnior *et al.,*,(2011), observaram que as fenofases da espécie L. sidoides no mesmo campo experimental são semelhantes e isso é um fator importante para a domesticação da espécie. Figueiredo *et al.,*, 2009 observaram que a época da colheita pode influenciar na produção de fitomassa e rendimento de óleo essencial de alecrim-pimenta (Figueiredo *et al.,*, 2009). Funari *et al.,*, (2012). determinaram que a técnica hifenada de *UHPLC-PDA-TOF-MS* é uma alternativa para avaliação e

diferenciação de perfis químicos de óleos de diferentes espécies e *Lippia*. Fernandes *et al.,*, 2012 observaram que o processo de microenpasulação por *Spray dryer* não influenciou na atividade antimicrobiana do óleo essencial de *L. sidoides* sendo uma alternativa para sua utilização em produtos farmacêuticos.de Morais *et al.,*, (2012) encontraram diferença no perfil químico do óleo essencial de *L. sidoides* oriundo de Hidrolândia, Goiás quando comparado ao descrito na literatura. (De Morais *et al.,*, 2012)

O sucesso da PNPMF é de responsabilidade de vários departamentos do governo. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem buscado cumprir o seu papel na Politica Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos através das RDC 26/2014 e IN 4/2014 que classifica e dispõem sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, estabelecendo critérios para que seja garantido ao usuário o acesso a medicamentos eficazes e sem toxicidade (Brasil, 2014[1e2]).

Após as análises dos trabalhos publicados, pode-se observar que os estudos de eficácia tiveram como objetivo comprovar o uso popular e o descobrimento de novas aplicações para espécie. Embora dados não clínicos deem indícios para comprovação de seu uso tradicional, as evidências clínicas são necessárias para a avaliação dos efeitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e possíveis reações adversas decorrentes ao uso da espécie de interesse (Brasil, 2014[2]). A investigação de possíveis mecanismos de ação dos produtos vegetais abre um leque de novas aplicações para estas espécies vegetais. Pode-se citar como exemplo estudo realizado por Monteiro *et al*., (2012) que ao concluir que fração alcaloínica de *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae) atuava pela via do NO/cGMP/PKG e canais de potássio forneceu subsídios para prever possíveis interações medicamentosas com fármacos utilizados para o tratamento de cardiopatias congestivas ou fármacos utilizados para disfunção erétil, e assim orientar os usuários perante a não associação desta classe de fármacos.

Nessa revisão observou-se uma carência significativa de estudos que considerassem as possíveis interações farmacológicas. Muitos constituintes oriundos de plantas medicinais, quando utilizados concomitantemente, podem afetar a biodisponibilidade de outros fármacos e, consequentemente, interferir

no tratamento do usuário (Berliochi *et al.,*2012). Esse risco é ainda maior quando há a associação de produtos a base de plantas com medicamentos de baixo índice terapêutico, como a classe dos glicosídeos cardiotônicos, antibióticos e/ou quimioterápicos, uma vez que mudança em sua biodisponibilidade pode acarretar intoxicações podendo levar a morte do usuário (Toccafondo & Huand, 2012 Simões *et al.,* 2008; Silveira, Barreira & Arraes 2008; Balbino & Dias, 2010). Também foi observada uma falta de estudos que avaliassem os efeitos provocados após administração de doses repetidas dos produtos vegetais, em muitos casos, essas formulações são utilizadas diariamente e seu uso repetitivo pode acarretar em alterações bioquímicas comprometendo as funções fisiológicas do indivíduo (Calapai, 2012).

A qualidade de um fitoterápico deve ser assegurada com o controle de todas as etapas de sua produção, isto é, desde as Boas Práticas Agrícolas, as Boas Práticas de Fabricação e Controle de insumos até a fabricação do fitoterápico (Brasil 2014).

Fatores como, nutrientes do solo, sazonalidade, ciclo circadiano, presença de microrganismos, temperatura, umidade e o genótipo das espécies podem interferir no perfil químico do vegetal (Figueira *et al*., 2010). Sendo assim, é necessária a padronização de todos esses os requisitos para que seja obtido um produto dentro das especificações estabelecidas (Brasil, 2014[2]). Em diversos estudos foram observados que a forma de produção de mudas de plantas, o estresse hídrico, a adubação do meio onde será realizado o plantio podem interferir na biomassa do material e, consequentemente, no rendimento do processo produtivo (Lenhard, *et al.,* 2013; Quintao Scalon, *et al.,* 2010)). Em estudos realizados com a espécie *A. chica* foi observado que houve diferenças entre o perfil químico entre amostras coletadas em diferentes regiões brasileiras e cultivadas nas mesmas condições demonstrando uma diferença no genótipo dessa espécie (Figueira *et al*., 2010). Em estudos realizados com a espécie *L. sidoides* foi observado que o período do dia pode influenciar significativamente no teor de óleo essencial (Alvarenga, *et al.* 2012).

A Anvisa, através da IN 4/ 2014 estabeleceu critérios para o controle de qualidade dos insumos vegetais utilizados na produção dos medicamentos fitoterápicos, dentre esses critérios, cita-se os cuidados perante ao método de

secagem e conservação do material vegetal, testes de estabilidade, analises quantitativas dos compostos marcadores tento no derivado vegetal e no produto acabado, validação da metodologia analítica, entre outros fatores. A importância dessas exigências pode ser exemplificada em espécies que apresentam em sua composição compostos instáveis como por Souza, et al. (2013) que verificaram que a secagem do extrato hidroalcoolico de *A. chica* em atmosfera de O_2 reduziu significativamente o teor das antocianinas enquanto o mesmo processo realizado com atmosfera de N_2 não apresentou alterações significativas.

A falta de estudos abordando a validação da metodologia analítica é um fator preocupante, uma vez que seu objetivo e demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, sejam uma determinação qualitativa, semiquantitativa e/ou quantitativa dos compostos marcadores (Brasil, 2003; Perfeito,2012). Muitas vezes os teores desses compostos no extrato são extremamente baixos, ou de difícil separação, dificultando a obtenção de padrões analíticos para que seja feita uma quantificação adequada, sendo assim, é necessário lançar mão de métodos de análises mais sensíveis ou de combinações de análises para que seja garantido um controle de qualidade eficaz. (Simoes, 2001).

Técnicas hifenadas podem ser uma alternativa útil e ágil para as análises do perfil químico de diferentes espécies como pode ser observado nos estudos realizados com as espécies *Lippia spp, Arrabidea chica* e *Solanun spp*. Onde foi a técnica de UHPLC-PDA-TOF-MS conseguiu diferenciar as diferentes espécies de Lippia. Nos estudos realizados com o gênero Solanum que demonstrou que as análises por UV / VIS juntamente com análise multivariada pode distinguir diferentes as espécies de Solanum. A Técnica de *Electrospray Ionization Mass Spectrometry fingerprint* associada a analise de multivariância também foi uma alternativa útil para a diferenciação de diferentes variedades de *A. chica.*

Conclusão

A RENISUS juntamente com a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico estimulou as pesquisas com as plantas contidas na lista nacional. Porém o estudo com espécies vegetais é bastante complexo, uma vez que diversos fatores devem ser avaliados para garantir o acesso da população a

um medicamento com eficácia e segurança. Muitos trabalhos têm sido desenvolvidos porem ainda existem lacunas quando se remete a estudos clínicos, estudos de toxicidade de doses repetidas, interações medicamentosas e validação de metodologia analítica.

Tabela 1: Informações gerais obtidas após levantamento de dados nas bases científicas.

	Mundo sem o Brasil					Brasil					% de estudos realizados no brasil	
Base de Dados	Número de artigos antes RENISUS	Número de artigos após RENISUS	Média anual antes RENISUS	Média anual após RENISUS	Porcentagem em aumento das pesquisas	Número de artigos antes RENISUS	Número de artigos após RENISUS	Média anual antes RENISUS	Média anual após RENISUS	Porcentagem de aumento das pesquisas	Antes a RENISUS	Após a RENISUS
Web of science	23413,00	22887,00	2341,30	4577,40	95,51	3199,00	4591,00	319,90	918,20	187,03	12,02	16,71
Pubmed	882,00	696,00	88,20	139,20	57,82	48,00	94,00	4,80	18,80	291,67	5,16	11,90
Scopus	28927,00	25973,00	2892,70	5194,60	79,58	3885,00	5061,00	388,50	1012,20	160,54	11,84	16,31
Média	17740,67	16518,67	1774,07	3303,73	86,22	2377,33	3248,67	237,73	649,73	173,30	9,67	14,97

Legenda: Antes RENISUS (1999 à 2008); Pós RENISUS (2008 à 2013)

Tabela 02: Lista nacional de plantas de interesse ao SUS - RENISUS classificada perante a média anual dos trabalhos publicados antes e pós a RENISUS, *ranking,* desloscamento e % de estudos de autoria nacional

	Espécie	**Média anual antes da RENISUS**	**Média anual pós da RENISUS**	**Ranking antes a RENISUS**	**Ranking pós a RENISUS**	**Deslocamento**	**% de estudos de autoria brasileira**
1	*Glycine max*	59,40	145,6	1	1	0	15,45

2	*Passiflora spp* (P. alata, P. edulis ou P. incarnata)*	25,60	80,4	2	2	0	56,70
3	*Croton spp (C. cajucara ouC. zehntneri)*	21,90	48	3	3	0	26,29
4	*Psidium guajava*	13,30	37,2	4	4	0	27,35
5	*Copaifera spp**	8,10	32,4	7	5	2	82,65
6	*Ananas comosus*	7,70	31	8	6	2	37,17
7	*Anacardium occidentale*	11,10	30,4	6	7	-1	49,35
8	*Eucalyptus globulus*	7,70	26,6	9	8	1	10,05
9	*Schinus terebinthifolius = Schinus aroeira*	3,80	25,8	22	9	13	73,71
10	*Eugenia uniflora ou Myrtusbrasiliana**	4,90	21,2	15	10	5	82,81
11	*Maytenos sp*	11,60	18,8	5	11	-6	86,24
12	*Bidens pilosa*	6,20	17,2	10	12	-2	34,40
13	*Lippia sidoides*	3,40	15,2	23	13	10	86,36
14	*Stryphnodendron adstringens =Stryphnodendron barbatimam*	6,20	14	11	14	-3	95,89
15	*mentha sp*	4,40	13,6	17	15	2	16,59
16	*Bauhinia sp*	5,30	13,4	13	16	-3	58,77
17	*mikania sp*	5,90	13,2	12	17	-5	90,41
1	*Allium sativum*	4,50	11,6	16	18	-2	5,58

8							
19	*Carapa guianensis*	4,30	11,2	18	19	-1	70,00
20	*Baccharis trimera*	3,30	10,8	24	20	4	83,08
21	*Casearia sylvestris*	4,00	10	19	21	-2	68,49
22	*Ocimum gratissimum*	3,90	10	20	22	-2	28,25
23	*Cordia sp*	1,80	9	34	23	11	80,36
24	*Chamomilasp*	3,00	8,8	25	24	1	9,59
25	*Apuleia ferrea =Caesalpinia ferrea **	1,40	8,4	41	25	16	91,30
26	*Aloe sp*	1,60	7,6	36	26	10	2,71
27	*Cúrcuma longa (ou curcumina)*	2,60	7,6	26	27	-1	3,39
28	*Persea spp* (P. gratissimaou P. americana)*	3,80	7,4	21	28	-7	7,31
29	*Calendula officinalis*	1,80	7	32	29	3	11,78
30	*Foeniculum vulgare*	1,60	7	37	30	7	8,95
31	*Syzygium cumini= Syzygium jambolanum*	2,40	6,8	27	31	-4	17,62
3	*Momordica charantia*	0,80	6,6	49	32	17	5,02

2							
3	*Phyllanthus sp*	5,10	6,4	14	33	-19	8,06
3	*Solanum paniculatum*	0,50	6,4	56	34	22	91,43
4							
3	*Zingiber officinale*	2,00	6,4	31	35	-4	4,07
5							
3	*Polygonum spp* (P. acre ouP. hydropiperoides)*	2,30	6,2	28	36	-8	1,08
6							
3	*Punica granatum*	2,20	6	29	37	-8	3,63
7							
3	*Ruta graveolens*	1,30	6	43	38	5	19,11
8							
3	*Erythrina mulungu*	2,00	5,8	30	39	-9	82,86
9							
4	*Uncaria tomentosa*	1,00	5,6	47	40	7	25,23
0							
4	*Morus sp**	1,50	5	39	41	-2	2,81
1							
4	*Trifolium pratense*	1,70	4,8	35	42	-7	4,44
2							
4	*Arrabidaea chica*	0,80	4,4	48	43	5	88,00
3							
4	*Chenopodium ambrosioides*	1,80	4	33	44	-11	20,41
4							
4	*Achillea millefolium*	1,40	3,6	40	45	-5	7,56
5							
4	*Plectranthus barbatus = Coleus barbatus*	1,30	3,6	42	46	-4	37,50
6							
4	*Cynara scolymus*	1,50	3,4	38	47	-9	5,74

47							
48	*Kalanchoe pinnata = Bryophyllum calycinum**	1,10	2,8	44	48	-4	19,44
49	*Plantago major*	0,80	2,8	50	49	1	6,93
50	*Orbignya speciosa*	0,30	2,4	60	50	10	100,00
51	*Tagetes minuta*	0,20	2,4	63	51	12	17,65
52	*Vernonia condensata*	0,70	2,4	51	52	-1	85,71
53	*Tabebuia avellanedeae*	1,10	2,2	45	53	-8	27,50
54	*Jatropha gossypiifolia*	0,30	2	58	54	4	35,71
55	*Malva sylvestris*	0,20	2	62	55	7	14,49
56	*Alpina sp*	0,60	1,8	53	56	-3	16,67
57	*Costus sp*	1,00	1,6	46	57	-11	61,54
58	*Mentha pulegium*	0,30	1,6	59	58	1	8,89
59	*Petroselinum sativum*	0,00	1,6	70	59	11	22,22
60	*Vernonia sp*	0,70	1,4	52	60	-8	87,50
61	*Justicia pectoralis*	0,10	1	65	61	4	38,46
62	*Solidago microglossa*	0,30	1	61	62	-1	100,00

263	*Artemisia absinthium*	0,60	0,8	54	63	-9	2,74
264	*Equisetum arvense*	0,40	0,8	57	64	-7	2,53
265	*Salix alba*	0,10	0,6	67	65	2	2,10
266	*Harpagophytum procumbens*	0,50	0,4	55	66	-11	2,35
267	*Portulaca pilosa*	0,00	0,4	71	67	4	20,00
268	*Eleutherine plicata*	0,00	0,2	68	68	0	33,33
269	*Rhamnus purshiana*	0,10	0,2	66	69	-3	25,00
270	*Dalbergia subcymosa*	0,10	0	64	70	-6	#DIV/0!
271	*Lamium album*	0,00	0	69	71	-2	#DIV/0!

Legenda: Antes RENISUS (1999 à 2008); Pós RENISUS (2008 à 2013); Deslocamento (*Ranking* antes RENISUS - *Ranking* pós RENISUS); A lista foi elaborada com base nos estudos encontrados na base de dados *Web of Science*

Referências Bibliográficas

ALBUQUERQUE, A. C. L. *et al.,* The anti-adherence effect of Lippia sidoides Cham: extract against microorganisms of dental biofilm. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 15, n. 1, p. 41-46, 2013.

ALMEIDA, A. C. *et al.,* Acute toxicity of leaf hydroalcoholic extracts of Lippia sidoides, Myracroduon urundeuva, Stryphnodendron adstringens and of Caryocar brasilliense administered by intraperitoneal route. **Ciencia Rural,** v. 40, n. 1, p. 200-203, 2010.

ALMEIDA ALVARENGA, I. C. *et al.,* Water stress before harvest of pepper-rosmarin. **Pesquisa Agropecuaria Brasileira,** v. 46, n. 7, p. 706-711, 2011.

ALVARENGA, I. C. A. *et al.,* Fator de resposta do alecrim-pimenta a diferentes lâminas de irrigação. **Pesquisa Agropecuária Tropical,** v. 42, n. 4, p. 462-468, 2012.

ALVARENGA, I. C. A. *et al.,* Prolina livre em alecrim-pimenta sob estresse hídrico antes da colheita. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 13, n. spe, p. 539-541, 2011.

ARO, A. A. *et al.,* Effect of the Arrabidaea chica extract on collagen fiber organization during healing of partially transected tendon. **Life Sciences,** v. 92, n. 13, p. 799-807, 2013.

ARO, A. A. *et al.,* Arrabidaea chica extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. **Injury-International Journal of the Care of the Injured,** v. 44, n. 7, p. 884-892, 2013.

BALBINO, E.E.; DIAS, M.F. **Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Revista Brasileira Farmacognosia**, 2010.

BASILIO, I. J. L. D. *et al.,* Application of UV/VIS Spectrophotometry and Multivariate Analysis to Characterization of the Species of Solanum sect. Erythrotrichum Child. **Chemistry & Biodiversity,** v. 9, n. 6, p. 1114-1124, 2012.

BENELLI, L.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P. QUALITY CHANGES DURING SPOUTED BED DRYING OF PEPPER-ROSMARIN EXTRACT. **Canadian Journal of Chemical Engineering,** v. 91, n. 11, p. 1837-1846, 2013.

BENELLI, L.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P. Spouted bed performance on drying of an aromatic plant extract. **Powder Technology,** v. 239, p. 59-71, 2013

BERLIOCCHI, L. et al., Mechanisms and Clinical Relevance os Herb-Drug Interations from Perspectives os Pharmacokinetics, p. 243-278. In: Bagetta et al., Herbal Medicines: **Development and Validation os Plant-Derived Medicines for Human Health.** CRC Press. Boca Raton. 2012

BRASIL[1]. Ministério da Saúde. Portaria 971 de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. 2006.

BRASIL[2]. Presidência da República. Decreto 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. 2006.

BRASIL[1]. ANVISA. RDC 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2014.

BRASIL[2]. ANVISA. IN 04 de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. 2014.

BRASIL[3], **Plantas de Interesse ao SUS,** Brasília: Ministério da Saúde **2014. Acesso: 24 out 2014. Disponível em:** http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/465-sctie-raiz/daf-raiz/ceaf-sctie/fitoterapicos-cgafb/l1-fitoterapicos/12552-plantas-de-interesse-ao-sus.

CALAPAI, G. Pharmacovigilance Methods ans Systems in Herbal MedicinesM. p. 225-243. In: Bagetta et al., Herbal Medicines: **Development and Validation os Plant-Derived Medicines for Human Health.** CRC Press. Boca Raton. 2012

CARVALHO, A. A. *et al.,* Effect of the Chronic Treatment with Aqueous Extract of Caesalpinia ferrea and Chrysobalanus icaco on the Vascular Reactivity of Diabetic Rats. **Latin American Journal of Pharmacy,** v. 29, n. 5, p. 845-848, 2010.

CARVALHO JÚNIOR, W. G. O.; MELO, M. T. P.; MARTINS, E. R. Fenologia do alecrim-pimenta (Lippia sidoides Cham.) em área de Cerrado, no norte de Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 13, n. 2, p. 223-229, 2011;

CARVALHO RODRIGUES, I. S. *et al.,* ANTIPLAQUE AND ANTIGINGIVITIS EFFECT OF LIPPIA SIDOIDES. A DOUBLE-BLIND CLINICAL STUDY IN HUMANS. **Journal of Applied Oral Science,** v. 17, n. 5, p. 404-407, 2009.

CASTRO, C. E. *et al.,* Antimicrobial activity of Lippia sidoides Cham. (Verbenaceae) essential oil against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 13, n. 3, p. 293-297, 2011.

COSTA DE OLIVEIRA, D. P. *et al.,* "Anti-inflammatory activity of the aqueous extract of Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) B. Verl. on the self-induced inflammatory process from venoms amazonians snakes". **Revista Brasileira**

De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy, v. 19, n. 2B, p. 643-649, 2009.

DA SILVA, C. S. *et al.,* Evaluation of the use of the fruit peel and leaves of Caesalpinia ferrea Martius as a nutritional supplement of Fe, Mn and Zn. **Ciencia E Tecnologia De Alimentos,** v. 30, n. 3, p. 751-754, 2010.

DE MORAIS, S. R. *et al.,* Chemical Constituents of Essential Oil from Lippia sidoides Cham. (Verbenaceae) Leaves Cultivated in Hidrolandia, Goias, Brazil. **International Journal of Analytical Chemistry**, 2012.

DIAS, A. M. A. *et al.,* Wound dressings loaded with an anti-inflammatory juca (Libidibia ferrea) extract using supercritical carbon dioxide technology. **Journal of Supercritical Fluids,** v. 74, p. 34-45, 2013.

DO AMARAL, R. R. *et al.,* Biological Activities of Arrabidaea chica (Bonpl.) B. Verl. Leaves. **Latin American Journal of Pharmacy,** v. 31, n. 3, p. 451-455, 2012.

DOS SANTOS, V. C. *et al.,* Evaluation of the Mutagenicity and Genotoxicity of Arrabidaea chica Verlot (Bignoneaceae), an Amazon Plant with Medicinal Properties. **Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues,** v. 76, n. 6, p. 381-390, 2013.

FARIAS-JUNIOR, P. A. *et al.,* Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from Lippia sidoides Cham. **Biological Research,** v. 45, n. 4, p. 399-402, 2012.

FERNANDES, L. P.; CANDIDO, R. C.; OLIVEIRA, W. P. Spray drying microencapsulation of Lippia sidoides extracts in carbohydrate blends. **Food and Bioproducts Processing,** v. 90, n. C3, p. 425-432, 2012.

FIGUEIRA, G.M *et al*., A set of microsatellite markers for *Arrabidaea chica* (Bignoniaceae), a medicinal liana from the neotropics. ***American Journal of Botany,*** 63–64, 2010.

FIGUEIREDO, L. S. *et al.,* Effect of harvesting time on phytomass production and essential oil yield in "alecrim-pimenta" (Lippia sidoides Cham.). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 11, n. 2, p. 154-158, 2009.

FIGUEIROA GOMES DE FARIAS, E. M. *et al.,* Antifungal activity of Lippia sidoides Cham. (Verbenaceae) against clinical isolates of Candida species. **Journal of Herbal Medicine,** v. 2, n. 3, p. 63-67, 2012.

FREIRE DE MEDEIROS, M. D. G. *et al.,* In vitro antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from Lippia sidoides Cham. **Parasitology International,** v. 60, n. 3, p. 237-241, 2011.

FREITAS, A. C. C. *et al.,* Biological Activities of Libidibia (Caesalpinia) ferrea var. parvifolia (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz Pod Preparations. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2012 .

FREITAS, M. A. *et al.,* EVALUATION In vitro OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CARVACROL BY THE DIRECT AND GASEOUS CONTACT METHODS. **Bioscience Journal,** v. 29, n. 3, p. 781-786, 2013.

FUNARI, C. S. *et al.,* High resolution ultra high pressure liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry dereplication strategy for the metabolite profiling of Brazilian Lippia species. **Journal of Chromatography A,** v. 1259, p. 167-178, 2012.

GOMES DE LIMA, G. P. *et al.,* Further insecticidal activities of essential oils from Lippia sidoides and Croton species against Aedes aegypti L. **Parasitology Research,** v. 112, n. 5, p. 1953-1958, 2013.

GUIMARAES, M. A. *et al.,* Production of cocona and jurubeba seedlings in different types of containers. **Horticultura Brasileira,** v. 30, n. 4, p. 720-725, 2012.

JOLY, Carlos A. et al. **Diagnóstico da pesquisa em biodiversidade no Brasil.** *Revista USP* [online]. n.89, pp. 114-133, 2011.

LEITE, G. L. D. *et al.,* Organic fertilization affecting pests and production of Lippia sidoides Cham. (Verbenacea). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 15, n. 4, p. 551-556, 2013.

LENHARD, N. R.; DE PAULA QUINTAO SCALON, S.; NOVELINO, J. O. Initial growth of wood iron (Caesalpinia ferrea Mart. ex. Tul var. leiostachya Benth) under different hydric regimes. **Ciencia E Agrotecnologia,** v. 34, n. 4, p. 870-877, 2010.

LENHARD, N. R. *et al.,* Crescimento de mudas de pau-ferro sob diferentes níveis de sombreamento. **Pesquisa Agropecuária Tropical,** v. 43, n. 2, p. 178-186, 2013.

LIMA, S. M. A. *et al.,* Anti-inflammatory and analgesic potential of Caesalpinia ferrea. **Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy,** v. 22, n. 1, p. 169-175, 2012.

LÔBO, K. M. S. *et al.,* Avaliação da atividade antibacteriana e prospecção fitoquímica de Solanum paniculatum Lam. e Operculina hamiltonii (G. Don) D. F. Austin & Staples, do semi-árido paraibano. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 12, n. 2, p. 227-235, 2010.

LOPES, N. *et al.,* Sulfated polysaccharide of Caesalpinia ferrea inhibits herpes simplex virus and poliovirus. **International Journal of Biological Macromolecules,** v. 60, p. 93-99, 2013.

LOPES, O. D. *et al.,* Determination of crop coefficient (Kc) and water use efficiency for irrigated rosemary peppermint. **Revista Brasileira De Engenharia Agricola E Ambiental,** v. 15, n. 6, p. 548-553, 2011.

LUCINDA, L. M. F. *et al.,* Assessment of sperm production and reproductive organs of Wistar rats to long-term exposure of Caesalpinia ferrea. **Anais Da Academia Brasileira De Ciencias,** v. 82, n. 4, p. 907-914, 2010.

MAFIOLETI, L. *et al.,* Evaluation of the toxicity and antimicrobial activity of hydroethanolic extract of Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) B. Verl. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 150, n. 2, p. 576-582, 2013.

MARQUES ALVES, M. S. *et al.,* Pharmacognostic analysis of Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) B. Verlt. Leaves, Bignoniaceae. **Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy,** v. 20, n. 2, p. 215-221, 2010.

MELO, C. A. F. *et al.,* Karyotype analysis for diploid and polyploid species of the Solanum L. **Plant Systematics and Evolution,** v. 293, n. 1-4, p. 227-235, 2011.

MELO, M. T. P. *et al.,* Produção de fitomassa e teor de óleo essencial de folhas de alecrim-pimenta (Lippia sidoides Cham.) em diferentes espaçamentos de plantio. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 13, n. 2, p. 230-234, 2011.

MIOTO, R. País deixa de gerar US$ 5 bi por ano com fitoterápicos. **Folha de São Paulo**. Publicada em 7 jul. 2010. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/ciencia/746386-paisdeixa-de-gerar-us-5-bi-por-ano-com-fitoterapicos.shtml>. Acesso em: 10 out. 2014.

MONTEIRO, F. S. *et al.,* Vasorelaxant action of the total alkaloid fraction obtained from Solanum paludosum Moric. (Solanaceae) involves NO/cGMP/PKG pathway and potassium channels. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 141, n. 3, p. 895-900, 2012.

NEWMAN, D.J; CRAGG, G.M. Natural products: A continuing source of novel drug leads. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, v.1830, n.6, p. 3670–3695, 2013

NURIT-SILVA, K. *et al.,* Leaf epidermal characters of Brazilian species of Solanum section Torva as taxonomic evidence. **Botany-Botanique,** v. 90, n. 9, p. 806-814, 2012.

OHIRA, S. *et al.,* New chalcone dimers from Caesalpinia ferrea Mart act as potent inhibitors of DNA topoisomerase II. **Tetrahedron Letters,** v. 54, n. 37, p. 5052-5055, 2013.

OLIVEIRA, C. J.; ARAUJO, T. L. **Plantas medicinais: uso e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial.**: Revista Eletrônica de Enfermagem. 9**:** 93-95 p. 2007.

PAULA, H. C. B. *et al.,* Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with Lippia sidoides essential oil. **Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications,** v. 31, n. 2, p. 173-178, 2011.

PAULA, J. T. *et al.,* Extraction of anthocyanins from Arrabidaea chica in fixed bed using CO2 and CO2/ethanol/water mixtures as solvents. **Journal of Supercritical Fluids,** v. 81, p. 33-41, 2013.

PEREIRA, L. D. P. *et al.,* Polysaccharide fractions of Caesalpinia ferrea pods: Potential anti-inflammatory usage. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 139, n. 2, p. 642-648, 2012.

PINHEIRO DE MELO, M. T. *et al.,* Essential oil content of pepper-rosmarin as a function of harvest time. **Ciencia Rural,** v. 41, n. 7, p. 1166-1169, 2011.

QUINTAO SCALON, S. D. P. *et al.,* GERMINATION AND GROWTH OF Caesalpinia ferrea MART. EX TUL. IN DIFFERENT SUBSTRATE. **Revista Arvore,** v. 35, n. 3, p. 633-639, 2011.

RAMOS, C. S. *et al.,* Metabolism by grasshoppers of volatile chemical constituents from Mangifera indica and Solanum paniculatum leaves. **Journal of Insect Physiology,** v. 58, n. 12, p. 1663-1668, 2012.

RAMOS, N. S. M.; RAMOS, C. S. Volatiles from Solanum paniculatum Leaves in Response to Mechanical Damage. **Chemistry of Natural Compounds,** v. 49, n. 5, p. 953-954, 2013.

RIBEIRO, A. F. C. *et al.,* Effect of Arrabidaea chica extracts on the Ehrlich solid tumor development. **Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy,** v. 22, n. 2, p. 364-373, 2012.

SAMPAIO, F. C. *et al.,* In vitro antimicrobial activity of Caesalpinia ferrea Martius fruits against oral pathogens. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 124, n. 2, p. 289-294, 2009.

SCHIOZER, A. L. *et al.,* Electrospray Ionization Mass Spectrometry Fingerprinting of Extracts of the Leaves of Arrabidaea chica. **Journal of the Brazilian Chemical Society,** v. 23, n. 3, p. 409-+, 2012.

SILVA, C. S. D. *et al.,* Avaliação do uso da casca do fruto e das folhas de Caesalpinia ferrea Martius como suplemento nutricional de Fe, Mn e Zn. **Food Science and Technology (Campinas),** v. 30, n. 3, p. 751-754, 2010.

SILVA, V. A. *et al.,* Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana do extrato da Lippia sidoides Cham. sobre isolados biológicos de Staphylococcus aureus. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 12, n. 4, p. 452-455, 2010.

SILVEIRA, P.F.; BANDEIRA, M. A. M; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: umas realidade. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v.18, n.4, p.618-626, 2008.

SIMÕES, C.M.O.; ALEXANDRE, R.F.; BAGATINI, F. Interação entre fármacos e medicamentos fitoterápicos á base de ginkgo e ginseng**. Revista Brasileira Farmacognosia**, p.18, v.1, p.117-126, 2008.

SIMÕES, C. M.O., SCHENKEL, E.P., GOSMANN, G., MELLO, J. C. P.,MENTZ, L. A., PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.**3 .ed. Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS: 2001

SIRAICHI, J. T. G. *et al.,* Ultraviolet (UVB and UVA) Photoprotector Activity and Percutaneous Penetration of Extracts Obtained from Arrabidaea chica. **Applied Spectroscopy,** v. 67, n. 10, p. 1179-1184, 2013.

SOUSA, I. M. O. *et al.,* Evaluation of carajurin content and stability of spray-dried Arrabidaea chica extract using different gum as wall material. **Planta Medica,** v. 78, n. 11, p. 1235-1235, 2012.

SOUSA, I. M. O. *et al.,* Evaluation of Carajurin Content Arrabidaea Chica Using Different Solvents for Extraction. **Planta Médica,** v. 79, n. 10, p. 885-885, 2013.

SOUZA, G. H. B.; MELLO, J. C. P.; LOPES, N. P. **Farmacognosia Coletânea Científica**. Ouro Preto: UFOP, 2012.

SOUZA, W. M. A. *et al.,* Avaliação in vitro do extrato hidroalcoólico (EHA) de alecrim pimenta (Lippia sidoides Cham.) sobre o desenvolvimento de ovos de nematódeos gastrointestinais (Trichostrongylidae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 12, n. 3, p. 278-281, 2010.

TAFFARELLO, D. *et al.,* ACTIVITY OF Arrabidaea chica (HUMB. & BONPL.) VERLOT EXTRACTS OBTAINED BY BIOTECHNOLOGICAL PROCESSES ON FIBROBLAST AND HUMAN TUMOR CELLS. **Qumica Nova,** v. 36, n. 3, p. 431-436, 2013.

TOCCAFONDO, M. L.; HUANG, S.M. Botanical-drug interactions: a scientific perspective**. Planta medica**, v.78, p.1400-1415, 2012.

VALADARES, Y. M. *et al.,* Antiviral Activity of Solanum paniculatum Extract and Constituents. **Zeitschrift Fur Naturforschung Section C-a Journal of Biosciences,** v. 64, n. 11-12, p. 813-818, 2009.

VASCONCELOS, C. F. B. *et al.,* Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of Caesalpinia ferrea Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 137, n. 3, p. 1533-1541, 2011.

VIEIRA, P. M. *et al.,* Protective effects of steroidal alkaloids isolated from Solanum paniculatum L. against mitomycin cytotoxic and genotoxic actions. **Anais Da Academia Brasileira De Ciencias,** v. 85, n. 2, p. 553-560, 2013.

VIEIRA, P. M.; PAULA, J. R.; CHEN-CHEN, L. Solanum paniculatum L. Leaf and Fruit Extracts: Assessment of Modulation of Cytotoxicity and Genotoxicity by Micronucleus Test in Mice. **Journal of Medicinal Food,** v. 13, n. 6, p. 1424-1430, 2010.

VERAS, H. N. H. *et al.,* Topical Antiinflammatory Activity of Essential Oil of Lippia sidoides Cham: Possible Mechanism of Action. **Phytotherapy Research,** v. 27, n. 2, p. 179-185, 2013.

VERAS, H. N. H. *et al.,* Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of Lippia sidoides and thymol. **Fitoterapia,** v. 83, n. 3, p. 508-512, 2012.

World Health Organization. **The world medicines situation 2011**: traditional medicines: global situation, issues andchallenges. Geneva: WHO, 2011. 12p.

ZAGO, P. M. W. *et al.,* Effect of Arrabidaea chica verlot ethanolic extract on epithelial cells viability exposed to a bisphosphonate. **Planta Medica,** v. 78, n. 11, p. 1089-1089, 2012.

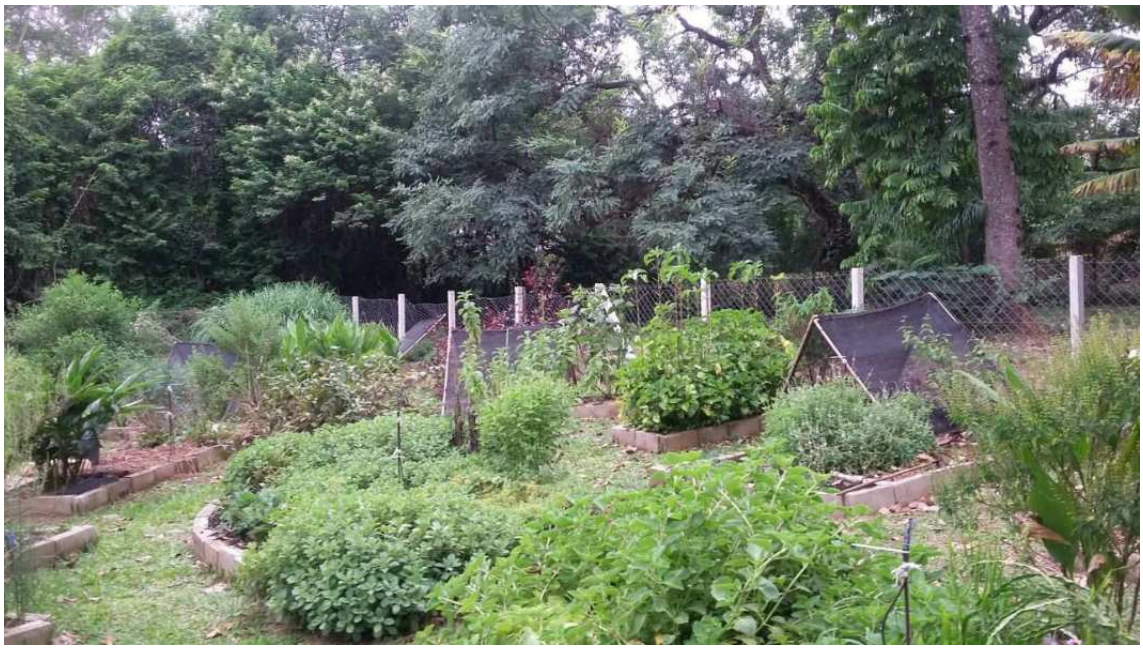
Anexo

	Espécies vegetais		
1	*Achillea millefolium*	*37*	*Lippia sidoides*
2	*Allium sativum*	*38*	*Malva sylvestris*
3	*Aloe* spp* (A. vera* ou *A. barbadensis)*	*39*	*Maytenus* spp* (M. aquifolium* ou *M.ilicifolia)*
4	*Alpinia* spp* (A. zerumbet* ou *A. speciosa)*	*40*	*Mentha pulegium*
5	*Anacardium occidentale*	*41*	*Mentha* spp* (M. crispa, M. piperita* ou *M. villosa)*
6	*Ananas comosus*	*42*	*Mikania* spp* (M. glomerata* ou *M. laevigata)*
7	*Apuleia ferrea = Caesalpinia ferrea* *	*43*	*Momordica charantia*
8	*Arrabidaea chica*	*44*	*Morus* sp*
9	*Artemisia absinthium*	*45*	*Ocimum gratissimum*
10	*Baccharis trimera*	*46*	*Orbignya speciosa*
11	*Bauhinia* spp* (B. affinis, B. forficata ou B. variegata)*	*47*	*Passiflora* spp* (P. alata, P. edulis* ou *P. incarnata)*
12	*Bidens pilosa*	*48*	*Persea* spp* (*P. gratissima* ou *P. americana)*
13	*Calendula officinalis*	*49*	*Petroselinum sativum*
14	*Carapa guianensis*	*50*	*Phyllanthus* spp* (P. amarus, P.niruri, P. tenellus e P. urinaria)*
15	*Casearia sylvestris*	*51*	*Plantago major*

16	*Chamomilla recutita = Matricaria chamomilla = Matricaria recutita*	52	*Plectranthus barbatus = Coleus barbatus*
17	*Chenopodium ambrosioides*	53	*Polygonum* spp* (P. acre* ou *P.hydropiperoides)*
18	*Copaifera* spp*	54	*Portulaca pilosa*
19	*Cordia* spp* (*C. curassavica* ou *C. verbenacea)**	55	*Psidium guajava*
20	*Costus* spp* (*C. scaber* ou *C. spicatus)*	56	*Punica granatum*
21	*Croton* spp *(C. cajucara* ou *C. zehntneri)*	57	*Rhamnus purshiana*
22	*Curcuma longa*	58	*Ruta graveolens*
23	*Cynara scolymus*	59	*Salix alba*
24	*Dalbergia subcymosa*	60	*Schinus terebinthifolius = Schinus aroeira*
25	*Eleutherine plicata*	61	*Solanum paniculatum*
26	*Equisetum arvense*	62	*Solidago microglossa*
27	*Erythrina mulungu*	63	*Stryphnodendron adstringens =Stryphnodendron barbatimam*
28	*Eucalyptus globulus*	64	*Syzygium* spp* (*S. jambolanum* ou *S. cumini)*
29	*Eugenia uniflora* ou *Myrtus brasiliana**	65	*Tabebuia avellanedeae*
30	*Foeniculum vulgare*	66	*Tagetes minuta*
31	*Glycine max*	67	*Trifolium pratense*
32	*Harpagophytum procumbens*	68	*Uncaria tomentosa*
33	*Jatropha gossypiifolia*	69	*Vernonia condensata*
34	*Justicia pectoralis*	70	*Vernonia* spp* (*V. ruficoma* ou *V. polyanthes)*
35	*Kalanchoe pinnata = Bryophyllum calycinum**	71	*Zingiber officinale*
36	*Lamium album*		

CADERNO DE RESUMOS

"*Memórias da XV Semana de Fitoterapia de Campinas Professor Walter Radamés Accorsi: Plantas Medicinais, 15 Anos De Saberes a Luz Do Sol*"



Fonte: Acervo Horto Medicinal CATI

"Desde que conheci a Semana houve um cuidado comigo mesma e com a própria natureza tão generosa. Eu me senti incluída a natureza. Saberes que me ajudam a cuidar e ser cuidada." Relato da participante Regina H. Ķoyama Sakashita.

"**Importância da Semana de Fitoterapia de Campinas para a Botica da Família**

A Semana de Fitoterapia de Campinas enaltece a Farmácia Municipal de Manipulação de Fitoterápicos "Botica da Família", pois além de divulgar um serviço de grande importância que temos disponível no município para a população, tem oferecido algumas palestras/oficinas/mini-cursos relacionadas com a Fitoterapia destinadas aos profissionais de saúde da Prefeitura Municipal de Campinas.

Ademais, traz à tona a importância da fitoterapia na rede municipal de Saúde do município de Campinas, visto que a Semana de Fitoterapia e a Botica da Família são frutos poderosos, resultados de muita dedicação, amor e persistência de todo histórico da fitoterapia no município, que desde 1990 traz relevantes benefícios para a população de Campinas.".

Érica Mayumi Tanaka - Farmacêutica Responsável Pela Botica da Família

HORTOTERAPIA – O CUIDADO DA SAÚDE ATRAVÉS DO CULTIVO DE PLANTAS MEDICINAIS E HORTALIÇA

BARRETO,Alyne Marques,

ARAUJO,Madalena Conceição Silva,

BUSSOLIN,Dejnis

Resumo

O desenvolvimento de atividades manuais relacionadas ao manejo de plantas medicinais e hortaliças, tem se mostrado muito benéfico na ação complementar ao tratamento medicamentoso, promovendo melhorias através dos sentidos e da mente, trabalhando questões sociais, cognitivas, físicas, psicológicas, auxiliando no alívio do estresse e agregando saberes. O conhecimento popular sobre as plantas medicinais e hortaliças em conjunto com os conhecimentos técnicos dos profissionais de saúde, os quais compreendem a química, toxicologia, farmacologia e princípios ativos das plantas, tem aproximado cada vez mais a fitoterapia dos pacientes, de forma correta, segura e eficaz. Neste sentido este trabalho teve como objetivo mostrar a implantação da horta terapêutica, oferecendo oportunidade de se ter um espaço para criação, produção, transformação, humanização, experimentação, socialização e convivência aos munícipes da região do Centro de Saúde Carvalho de Moura, operando-se mudanças subjetivas na representação social do indivíduo, na diminuição do índice de uso de medicamentos e melhoria na qualidade de vida, além de possibilitar ao paciente relativa autonomia em relação ao cuidado com a sua saúde.

Palavras-chave: Hortoterapia, fitoterapia, plantas medicinais.

Introdução

Visando atender aos princípios básicos do SUS, universalidade, equidade, integralidade, hierarquização, descentralização e controle social, Campinas passou ao longo de sua história por diversas reestruturações, até chegar ao modelo atual de assistência, o Paideia, que tem como eixo principal Programa

Saúde da Família, visando levar atenção básica para os territórios de maior vulnerabilidade, tendo como porta de entrada as Unidades Básicas de Saúde[1]. Com uma atuação inovadora o Programa Saúde da Família (PSF) trás uma proposta ousada ao rejeitar o conhecimento confinado nos consultórios e exaltar o "conhecimento abrangente", aquele que agrega saberes, mudando assim radicalmente o paradigma da atenção à saúde, apontando a importância para um trabalho interdisciplinar, favorecendo assim um atendimento integral, descentralizado e individualizado aos munícipes assistidos.[2]

Já dizia Moscovici (1985) que o trabalho interdisciplinar envolve duas competências: a competência profissional, os conhecimentos técnicos de cada integrante da equipe, e a competência interpessoal, as habilidade que as pessoas tem em se relacionar umas com as outras, tornando evidente a importância em se lidar com as diferenças e olhar cada individuo como um ser único, com necessidades específicas.[3]

Observou-se então a necessidade de se criar um espaço no qual fosse possível contemplar as necessidades dos pacientes, as expectativas dos trabalhados, os preceitos do SUS e as exigências do município.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) práticas não convencionais de saúde, tais como fitoterapia e técnicas manuais estão cada vez mais ganhando espaço de modo a complementar às terapias medicamentosas alopáticas. [4] Daí a ideia de se criar uma horta comunitária, uma hortoterapia, onde o cuidar das plantas viesse de encontro com o cuidar do corpo e mente de quem nela se envolvesse.

A horta comunitária foi ganhando forma na medida em que os funcionários, munícipes e comerciantes locais passaram a se envolver. Encontros quinzenais foram realizados no Centro de Saúde Carvalho de Moura, onde se instalou a horta, a fim de instituir o melhor local para sua implantação, bem como criar diretrizes para a sua utilização.

Observando as condições do solo, a quantidade de luz solar disponível, a abundância de água e à distância de esgoto e/ou fossas, recomendações do agrônomo Vinícius, para que não houvesse contaminação do plantio, o local mais apropriado foi escolhido, como mostra figura1, destinado nos fundos do terreno do Centro de Saúde Carvalho de Moura, unidade básica de saúde

(UBS) do município de Campinas, situado às margens da Rodovia Lix da Cunha, em uma área de aproximadamente 13m^2.



Figura 1 - arquivo pessoal

Após a escolha do terreno foram realizadas vistas há comerciantes locais a fim de captar subsídios para a construção da horta, como mostra figura 2 e 3.



Figura 2 - arquivo pessoal



Figura 3 - arquivo pessoal

Com os materiais em mão e uma segunda empresa para realizar a confecção gratuita dos cavaletes para horta suspensa, foi hora de realizar a limpeza do terreno e construir os canteiros no solo, para isso contou-se com a ajuda dos funcionários da UBS e usuários do serviço como mostra as figuras 4, 5 e 6.







Figura 4 - arquivo pessoal **Figura 5 - arquivo pessoal** **Figura 6 - arquivo pessoal**

Buscando resgatar a cultura já esquecida do cultivo, o conhecimento popular sobre as plantas utilizadas pelos munícipes locais e apresentar a horta e seus objetivos, realizou-se uma ciranda das ervas, uma roda de conversa sobre as plantas medicinais e sua funcionalidade.

Cada participante teve a oportunidade de falar sobre sua planta preferida, a de melhor utilização para sua saúde, bem como apresentá-la para os de mais participantes como mostra figuras 7, 8, 9 e 10.



Figura 7 - arquivo pessoal







Figura 8 - arquivo pessoal Figura 9 - arquivo pessoal Figura 10 - arquivo pessoal

As plantas medicinais têm grande influência na manutenção das condições de saúde das pessoas. Isso se deve em parte ao aumento dos estudos com fitoterápicos, levando a uma comprovação da ação terapêutica de várias plantas utilizadas popularmente, mas, principalmente, ao fato de que a Fitoterapia é parte da cultura da população, sendo utilizada e difundida há muitas gerações [(5)].

Indo ao encontro dessa abordagem istitui-se o espaço Hortoterapia, como mostra figuras 11,12, 13 e 14 onde foram realizados encontros mensais com um pequeno grupo de pacientes, os quais ajudaram na limpeza, colheita e replantio das hortaliças, os mesmos puderam levar para casa um pouco da colheita, como mostra figura 15 e 16, a fim de iniciar uma alimentação mais saudável, parte importantíssima para se ter saúde e uma qualidade de vida melhor.













Durante todo o processo de implantação e desenvolvimento da horta, pode-se observar um interesse dos funcionários e usuários para com o cuidado do espaço da horta, pensando nisso foram programados para o início do ano de 2017 encontros mensais em dois períodos, manhã e tarde, a fim de se contemplar todos os interessados, onde pacientes e funcionários iram trabalhar na horta bem como ter informações adicionais sobre uma determinada planta medicinal, ou mesmo uma hortaliça enriquecendo os conhecimentos dos envolvidos, incentivando a busca pelo saber, tendo como consequência um aumento da autoestima e qualidade de vida.

Considerações Finais

Ao longo de todo o processo evolutivo, o homem foi aprendendo a selecionar as plantas dividindo-as em dois grupos, comestíveis e medicamentosas, sendo esta última a de fundo fitoterápico, usada por tanto para a cura de enfermidades. Daí a importância de se resgatar os conhecimentos populares tão rico, porém esquecidos.

Resultados positivos foram observados com a implantação da horta, como redução do stress ocasionado pelo envolvimento com a terra e atenção no preparo do plantio, melhora social, proporcionada pela troca de experiência entre os participantes e um crescimento à nível cognitivo, pois o plantio requer atenção, raciocínio, conhecimento e até mesmo reflexão, esta muitas vezes ocasionada pelas informações técnicas fornecidas pelos profissionais envolvidos.

Sabe-se que trabalhos manuais aumentam a amplitude de movimento, fortalecendo assim a musculatura, consequentemente melhorando a circulação sanguínea e respiração, a médio prazo, por tanto espera-se resultados positivos fisicamente também com o passar dos encontros.

Referencias Bibliográficas

BOBBIO, Norberto. **Teoria geral da política. A filosofia política e as lições dos clássicos.** 2ª. Ed. Rio de Janeiro, Editora Campus. 2000.

ALMEIDA, Paulo Vicente Bonilha and ZANOLLI, Maria de Lurdes. O papel do pediatra no PSF-Paidéia de Campinas (SP). Ciênc. saúde coletiva [online]. 2011, vol.16, suppl.1, pp.1479-1488. ISSN 1413-8123. http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000700083.

KANTORSKI, L.P.; COIMBRA, V.C.C.; DEMARCO D.A.; ESLABÃO, A.D.; NUNES, C.K.; GUEDES, A.C. A importância das atividades de suporte terapêutico para o cuidado em um Centro de Atenção. **Journal of Nursing and Health,** v.1, n.1, p.4-13, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Traditional medicine: definitions**. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>.Acessado em: 06/02/2017.

Klein T, Longhini R, Bruschi ML, Mello JCP. **Fitoterápicos: um mercado promissor.** Revista Ciência Farmacológica Básica Aplicada. 2009, 30(3): 241-248.

SCREENING ANTIPROLIFERATIVO DE COMPOSTOS NATURAIS EM PAINEL DE CÉLULAS TUMORAIS

FRANCO, Yollanda Edwirges Moreira.
Universidade São Francisco- Bragança Paulista- SP

NUNES, Marcela Rosa
Hospital de cancer de Barretos- Barretos-SP

SAITO, Viviane Oliveira Silva
Hospital de cancer de Barretos- Barretos-SP

REIS, Rui Manuel
Hospital de cancer de Barretos- Barretos-SP

Pollyana Hammoud Dias
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. São Vicente-SP, Brasil

ROCHA, Claudia Q.
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia. Departamento de Química- São Luis-MA

LONGATO, Giovanna Barbarini
Universidade São Francisco- Bragança Paulista - SP

Resumo

Introdução: A elevada morbidade provocada pelo câncer justifica a busca de novas drogas que possam atuar mais seletivamente sobre os mecanismos de morte celular. Desde os tempos remotos, as plantas aparecem como potenciais fármacos na quimioterapia e, neste âmbito, os flavonoides apresentam considerável interesse científico e terapêutico, estando envolvidos na prevenção de tumores. **Objetivo:** Inicialmente este estudo visou avaliar a atividade antiproliferativa de 25 flavonoides e, posteriormente, investigar a atividade antitumoral do composto mais eficaz (FLAV5) no processo de migração replicação e mecanismos de morte celular na linhagem mais sensível, denominada U251 (glioma). **Metodologia:** Ensaio antiproliferativo: as linhagens tumorais (5000 céls/poço) foram semeadas em placas de 96 compartimentos e tratadas com os flavonoides (1.6–100 µg/mL). Após 48h, as células foram coradas com MTT (0,25 mg/mL), sendo calculado o valor de GI_{50} (concentração que inibe 50% do crescimento celular) dos compostos. Migração celular: as células ($1x10^6$ células/poço) foram semeadas em placa de 6 compartimentos. Após atingirem 100% de confluência, foi feita uma ranhura e as células foram então tratadas com FLAV5 (3 µg/mL), sendo as placas fotomicrografadas nos tempos 0 e 48h para observação do fechamento da ranhura. Replicação celular: as células (5000 céls/poço) foram semeadas em placas de 6 compartimentos em solução ágar+RPMI, tratadas com FLAV5 (3

µg/mL) a cada três dias, sendo que ao final de 21 dias as células foram fixadas com formaldeído (0,005%) e coradas com cristal de violeta, sendo contadas as colônias. Mecanismos de morte celular: As células foram tratadas (12 µg/mL-24h) e avaliadas através de citometria de fluxo para ensaios de ciclo celular, apoptose/necroptose e despolarização da membrana mitocondrial. **Resultados:** FLAV5 apresentou valores baixos de GI_{50} para as linhagens tumorais avaliadas, sendo a U251 (glioma) a mais sensível. Este composto foi capaz de inibir a migração celular, sendo que ao final de 48h apenas 27% da largura da ranhura havia sido fechada (vs. 95% do controle). Além disso, FLAV5 reduziu em 82% o número de colônias formadas. Os mecanismos de ação sugerem que o composto é capaz de induzir despolarização da membrana mitocondrial, além de indicar morte por apoptose tardia/necroptose, porém, não foi capaz de induzir uma parada do ciclo celular. **Conclusões:** FLAV5 apresentou promissora atividade antiproliferativa *in vitro*.

Keywords: flavonoides, câncer, atividade antiproliferativa, MTT

1. Introdução

1.1 Câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (INCA, 2016). É uma doença heterogênea multifatorial e uma das maiores causas de mortalidade no mundo inteiro (SIEGEL et al., 2013). No Brasil, a estimativa para o ano de 2015 aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, reforçando a magnitude do problema desta doença no país. Estendendo-se as previsões para o mundo todo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, para o ano de 2030, são esperados 21,4 milhões de casos novos e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população (INCA, 2016). O câncer se desenvolve através de processos complexos de múltiplos passos onde ocorrem alterações celulares e que tem em sua origem um processo desordenado de divisão celular. Os danos causados ao DNA e às proteínas podem ser considerados uma das principais causas da carcinogênese (SUTANDYO, 2010). Esses danos podem ser causados por agentes carcinógenos químicos encontrados na fumaça do cigarro e contaminantes da dieta, como a aflotaxina B1; por agentes físicos tais como radiação UV, raios X e raios gama; bem como biológicos, incluindo vírus e bactérias patogênicos, como: *Helicobacter pylori*, o vírus do papiloma humano (HPV) e os vírus das hepatites B e C (HBV/HCV) (Freire e Alves, 2015).

1.2 Câncer e Compostos Naturais

O crescente entendimento da biologia tumoral tem fornecido alvos moleculares para a triagem orientada de quimioterápicos e de agentes quimiopreventivos, geralmente de origem natural ou sintetizados com base em produtos naturais que apresentem maior eficácia terapêutica e menor toxicidade para o tratamento de tumores. Desde os tempos remotos, as plantas aparecem como um excelente recurso para o desenvolvimento de potenciais fármacos, principalmente contra o câncer (GANESAN, 2013). Visto que as fontes naturais são amplamente encontradas na natureza e muitas vezes suas substâncias são de grande potencial terapêutico, existe um amplo campo de estudos com enfoque em compostos naturais na busca de novos produtos anticâncer.

1.3 Flavonoides e câncer

Neste contexto, flavonoides constituem uma ampla classe de compostos naturais de considerável interesse científico e terapêutico. Apresentam estrutura fenólica variável, podendo ocorrer como agliconas, glicosídeos ou como parte de outras estruturas que contenham flavonoides, como as flavolignanas; porém frequentemente ocorrem como glicosídeos (BEHLING et al., 2004). Eles são um grupo amplamente distribuído de metabolitos secundários de plantas polifenólicas, normalmente encontrados em gimnospermas, angiospermas. Estudos desenvolvidos nos últimos anos têm provado que os flavonoides são capazes de inibir a proliferação celular, o crescimento tumoral e a carcinogênese. Tem sido amplamente reportado que os flavonoides interferem na iniciação, promoção e progressão do câncer, por modularem diferentes enzimas e receptores responsáveis pela proliferação celular, diferenciação, apoptose, inflamação, angiogênese, metástase e reversão da resistência a múltiplas drogas (RAVISHANKAR et al., 2013).

2. Materiais e Métodos

2.1 Obtenção dos compostos naturais

Inicialmente foram avaliados 25 flavonoides isolados de espécies vegetais, quanto à sua potencial atividade antiproliferativa em cultura de células tumorais humanas.

2.2 Ensaios de atividade antiproliferativa

2.2.1 Screening antiproliferativo

Para este ensaio, foi utilizado o método colorimétrico 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolium (MTT) descrito por MOSMANN (1983) que

consiste em avaliar indiretamente a viabilidade celular pela atividade enzimática mitocondrial das células vivas. As linhagens tumorais (5000 céls/poço) foram semeadas em placas de 96 compartimentos e tratadas com os 25 flavonoides (1.6–100µg/mL). Após 48h, as células foram coradas com MTT (0,25mg/mL), sendo calculado, através de regressão não linear pelo programa Origin®, o valor de GI_{50} (concentração que inibe 50% do crescimento celular) dos compostos. Uma vez determinado o composto com melhor atividade antiproliferative (FLAV5) e a linhagem tumoral mais sensível (U251), os estudos a seguir foram conduzidos:

2.2.2 Ensaio de migração cellular (Wound Healing)

Este ensaio é amplamente utilizado para o estudo das características da migração celular, assim como para a validação de moléculas, que podem interferir no processo migratório. Como descrito por YUE (2010), as células da linhagem U251 ($1x10^6$ céls/poço) foram semeadas em placa de 6 compartimentos. Após atingirem 100% de confluência, foi feita uma ranhura no centro dos poços e as células foram então tratadas com FLAV5 (3 µg/mL), sendo as placas fotomicrografadas nos tempos 0 e 48h para observação do fechamento da ranhura.

2.2.3 Ensaio de Formação de Colônias (FCA)

Para avaliar a capacidade do composto em inibir a replicação das linhagens, foi realizado o ensaio de formação de colônia, conforme descrito por RAFEHI et al. (2011). As células da linhagem U251 (5000 céls/poço) foram semeadas em placas de 6 compartimentos em solução ágar+RPMI, tratadas com FLAV5 (3 µg/mL) a cada três dias, sendo que ao final de 21 dias as células foram fixadas com formaldeído (0,005%) e coradas com cristal de violeta, sendo contadas as colônias em estereomicroscópio.

2.3 Citometria de Fluxo

Os estudos acerca do mecanismo de ação do composto foram realizados no citômetro de fluxo BD Accuri™ C6. Foram coletados 10.000 eventos de cada ensaio.

2.3.1 Quantificação de células em estágios de apoptose

Este teste baseia-se na marcação dupla por anexina V e 7-amino-actinomicina D (7-AAD). As células da linhagem U251 foram inoculadas em placas de 6 compartimentos numa densidade de inoculação de $1x10^6$ céls/mL, tratadas com FLAV5 (12 µg/mL) por 24h e, posteriormente, marcadas com anexina V e 7-amino-actinomicina D (7-AAD).

2.3.2 Quantificação de células em fases do ciclo celular

Esse ensaio baseia-se na diferenciação de células nos diversos estágios do ciclo celular pela marcação do DNA com iodeto de propídio (PI), um intercalante de DNA. Essa análise só é permitida após a permeabilização da membrana com o etanol 70% à 4 ºC. As células da linhagem U251 foram inoculadas em placas de 6 compartimentos numa densidade de inoculação de $1x10^6$ céls/mL, tratadas com FLAV5 (12 µg/mL) por 24h e, posteriormente, marcadas com PI.

2.3.3 Determinação do potencial transmembrânico mitocondrial

Este teste baseia-se na capacidade da mitocôndria em sequestrar o corante fluorescente .Quando esta organela apresenta o potencial transmembrânico inalterado, as células sequestram o corante e emitem fluorescência. Alterações nesse potencial transmembrânico levam ao efluxo do corante de dentro da mitocôncria, gerando eventos com menor fluorescencia quando comparados com células que possuem mitocôndrias intactas (Petit, 1992). As células foram inoculadas em placas de 6 compartimentos numa densidade de inoculação de $1x10^6$ céls/mL, tratadas com FLAV5 (12 µg/mL) por 24h e, posteriormente, marcadas com MitoStatus Red.

2.4 Análise estatística

Os resultados dos testes *in vitro* foram expressos como médias ± desvio padrão das médias. As diferenças estatísticas entre os grupos experimentais foram detectadas com análise de variância (ANOVA) seguida pelos pós testes de Bonferroni, Tukey e teste T. Valores de p menores que 0.05 ($p<0.05$) foram considerados estatisticamente significantes. Todos os experimentos foram realizados em triplicatas biológicas e duplicatas técnicas.

3 Resultados

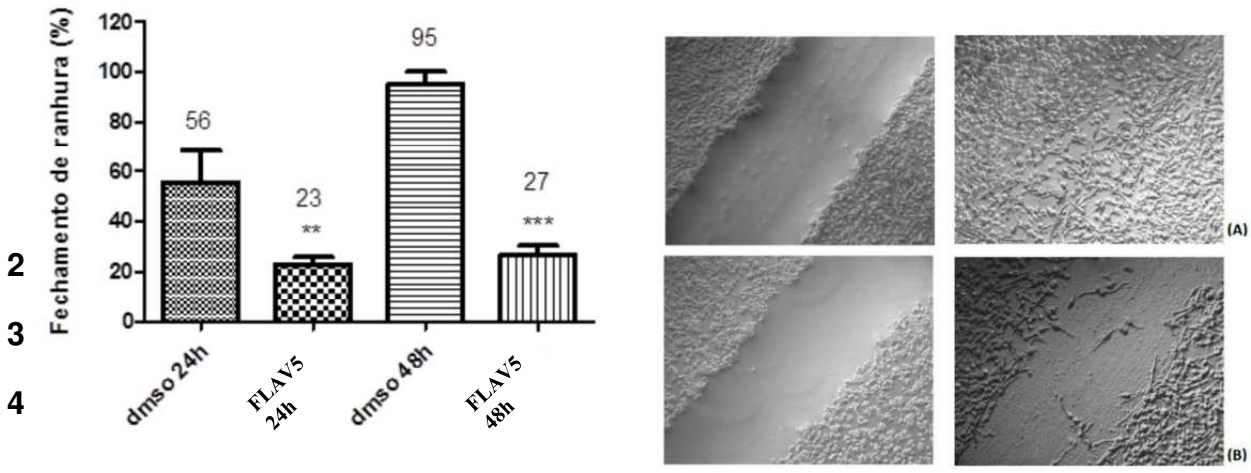
Primeiramente foram avaliados 25 flavonoides frente a um painel de células tumorais, utilizando o método colorimétrico MTT, a TABELA 1 evidencia, os valores de GI50 das linhagens tumorais em que os compostos foram mais promissores, sendo o FLAV5 o mais eficaz e a linhagem U251 escolhida para dar prosseguimento com os ensaios.

GI50	2	M	A	7	4	P	H	HaCaT
Doxo	0,21	-	5,53	3,36	7,53	84,72	64,56	2,90
FLAV1	29,70	27,42	>100	-	29,13	-	66,94	>100
FLAV2	16,45	34,62	63,56	-	20,94	-	19,97	74,36
FLAV3	11,89	22,89	>100	-	11,42	-	14,04	>100
FLAV4	13,41	43,44	>100	-	13,06	-	6,90	79,78

FLAV5	2,60	-	4,26	16,94	2,48	7,43	17,31	2,18

TABELA 1. Atividade antiproliferativa dos flavonoides em cultura de células tumorais humanas$_a$ após 48h de incubação, expressa em GI50$_b$.
a-Método colorimétrico – MTT / b-Os valores de GI50 representam a concentração mínima necessária (µg/mL) para inibição de 50% do crescimento celular. Os valores foram determinados através de análise de regressão não-linear usando o ORIGIN 7.5® (OriginLab Corporation). Os experimentos foram realizados em triplicate experimental. / 2: U251 (glioma); M: MCF-7 (mama); A: NCI/ADR-RES (ovário resistente a múltiplos fármacos); 4: NCI-H460 (pulmão); P: PC-3 (próstata); H: HT-29 (colon); HaCaT (queratinócito – linhagem não tumoral). – Linhagens em que as amostras não foram avaliadas.

Para a avaliação da capacidade do composto em inibir a migração celular, foi empregado o teste *Wound Healing*. Foi observado que, ao final de 24h de tratamento com o composto FLAV5, apenas 23% da largura da ranhura havia sido fechada, ao passo que o tratamento com o controle DMSO induziu um fechamento de 56% da mesma (FIGURAS 1 e 2). Ao final de 48h esta diferença foi ainda mais acentuada, uma vez que o tratamento com o composto FLAV5 reduziu a largura da ranhura em 27%, ao passo que o tratamento com o controle DMSO induziu um fechamento de 95% da mesma (FIGURAS 1 e 2), permitindo inferir que este composto é capaz de inibir a migração de células U251.



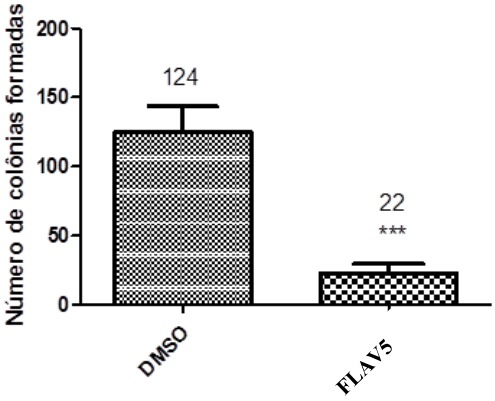
2

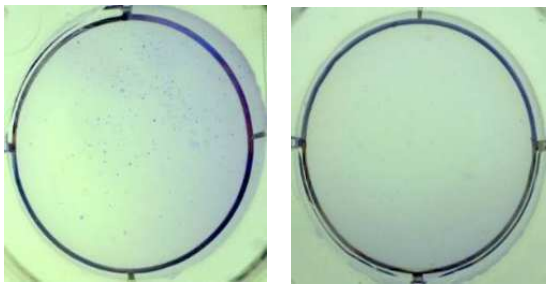
3

4

Figuras 1 e 2. Porcentagem de inibição de migração celular. Ensaio realizado com linhagem U251, relacionando fechamento da ranhura *versus* tempo de tratamento (24 e 48h). O programa ImageJ foi utilizado para o tamanho da ranhura das amostras controle DMSO (A) e composto FLAV5 (B) pelas fotomicrografias adquiridas em microscópio Zeiss (aumento 20x). Análise estatística ANOVA: teste tukey (**p<0,1, ***p<0,001).

Para a avaliação da capacidade do composto em inibir a replicação celular, foi empregado o teste *FCA*. Foi observado que, ao final de 21 dias de tratamento com o composto FLAV5, este reduziu em 82% o número de colônias U251 formadas em comparação ao controle (FIGURA 3). A FIGURA 4 evidencia claramente a diferença do número de colônias entre os poços controle DMSO (A) e o tratado com FLAV5 (B). Por meio deste resultado é possível inferir que FLAV5 apresenta ação sobre os mecanismos de replicação celular em U251.

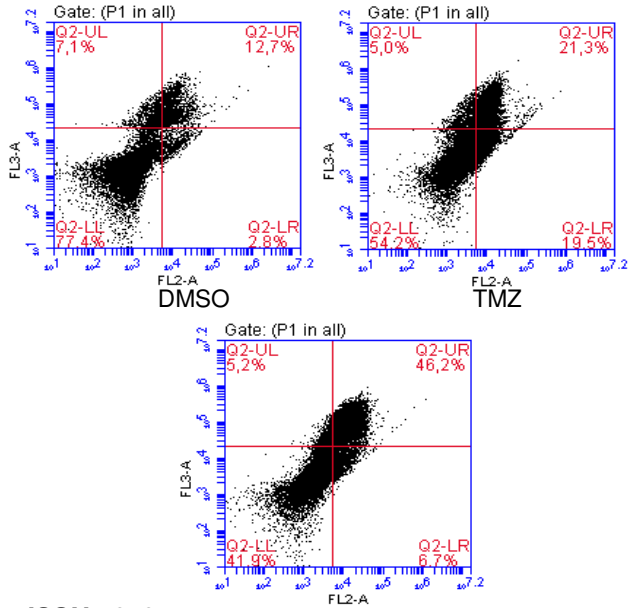


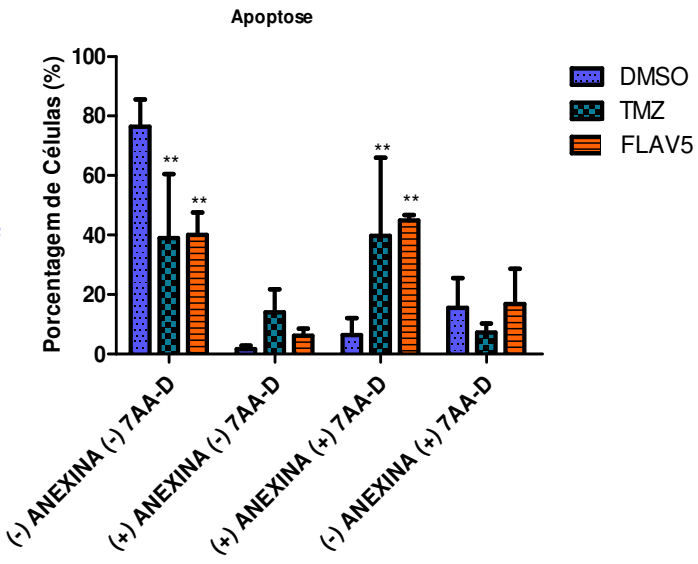


DMSO FLAV5

Figuras 3 e 4. Número de colônias de células U251 (%) formadas. Análise estatística ANOVA: teste t (*** p<0,001).

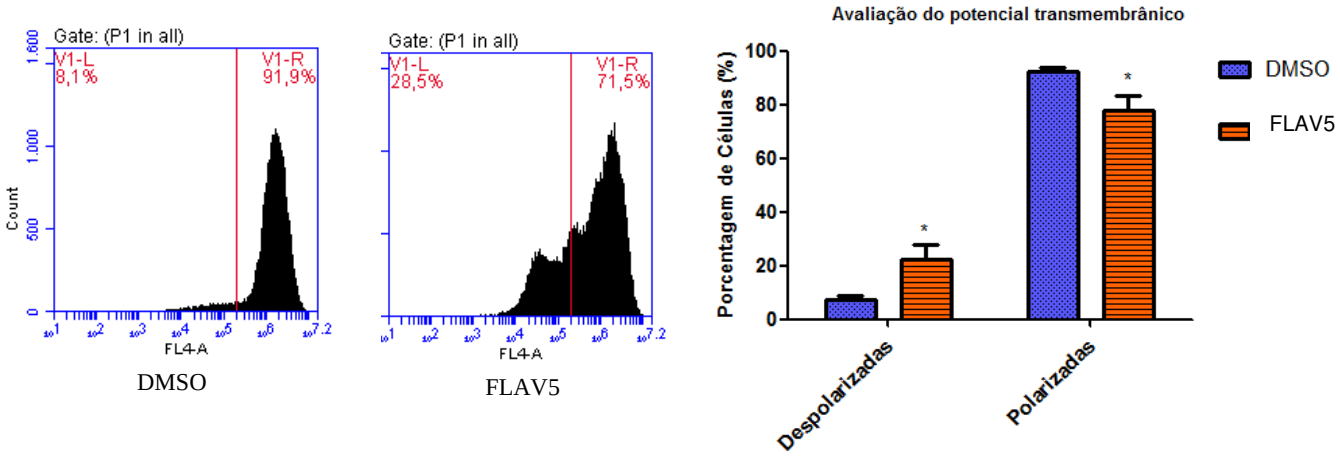
A avaliação dos níveis de apoptose por citometria de fluxo é geralmente utilizada com marcador Anexina, que se associa aos resíduos de fosfatidilserina, externalizados no início do processo apoptótico. A utilização conjunta do marcador nuclear 7AAD, por sua vez, torna possível verificar as alterações nucleares características dos estágios tardios da apoptose, como resultado do aumento da permeabilidade de membrana sinalizando processo de morte celular. Após 24h de tratamento, a concentração de 12 µg/mL de FLAV5 foi capaz de induzir apoptose tardia/necroptose de forma significativa (46,2% das células tratadas versus 12,7% do controle) (FIGURAS 5 e 6)





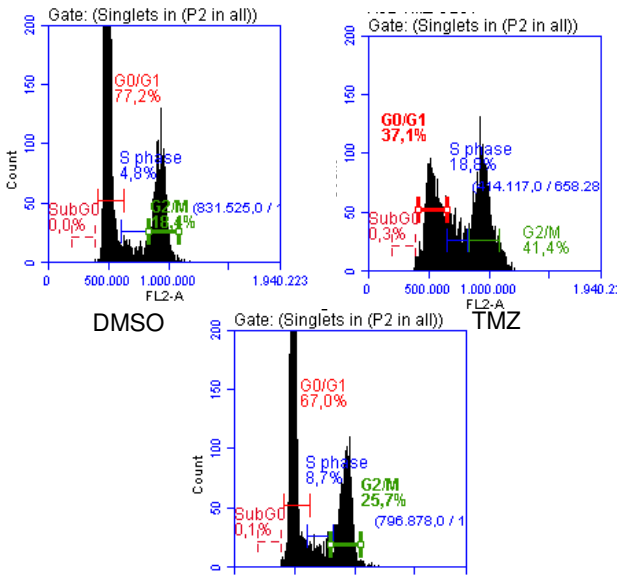
Figuras 5 e 6. Porcentagem de células U251 em diferentes estágios. Viáveis: (-) anexina (-) 7-AAD; apoptose inicial: (+) annexin (-) 7-AAD; apoptose tardia/necroptose: (+) anexina (+) 7-AAD; células não viáveis: (-) anexina (+) 7-AAD. Tratamento: FLAV5 12µg/mL / TMZ 3000 µM /24h. Análise estatística two-way ANOVA: Bonferroni (** p<0,01 *p<0,05).

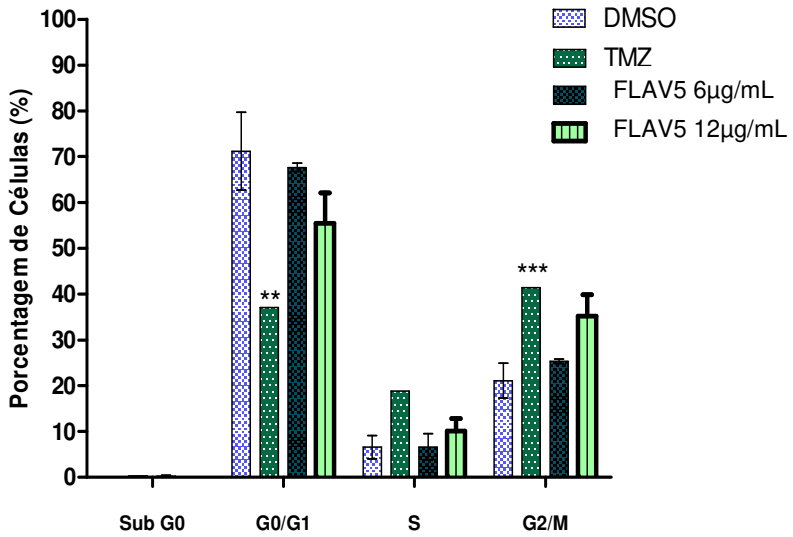
Estudos apontam que o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio mitocondriais pode levar a danos oxidativos no DNA, lipídios e proteínas (Kowaltowski e Vercesi, 2001); além disso a perda do potencial de membrana mitocondrial é uma característica de apoptose, sendo assim a avaliação do potencial transmembrânico é essencial para avaliar os mecanismos de morte celular. O composto FLAV5 também foi capaz de induzir a despolarização da membrana mitocondrial em 28,4% das células versus 8,1% do controle (FIGURAS 7 e 8).



Figuras 7 e 8. Porcentagem de células despolarizadas e polarizadas após o tratamento com FLAV5 (12 µg/mL /24h). Análise estatística two-way ANOVA: Bonferroni (*p<0,05).

A perda do controle do ciclo celular é uma das principais características de células tumorais. Muitos agentes quimioterápicos atuam modulando o ciclo celular, porém o composto FLAV5 nas concentrações utilizadas (6 e 12 µg/mL/24h) não foi capaz de levar a parada do ciclo celular (FIGURAS 9 e 10).





Figuras 9 e 10. Porcentagem de células U251 em diferentes estágios do ciclo celular: SubG0, G0/G1, S e G2/M. Tratamento: FLAV5: 6 e 12 µg/mL e TMZ 1500 µM / 24h. Análise estatística two-way ANOVA: Bonferroni (** p<0,01 *p<0,05).

4 Conclusão

Os resultados obtidos com o composto FLAV5 demonstram sua efetiva atividade antiproliferativa em linhagem tumoral de glioblastoma e estimulam a continuidade dos estudos no processo de investigação do mecanismo de ação.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

Behling, E. B.; Sendão, M. C.; Francescato, H. D. C.; Antunes, L. M. G.; Bianchi, M. L. P. Flavonoide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. ***Alimentos e Nutrição***, 15:285-292, 2004.

Ganesan, A. The Impact of Natural Products Upon Cancer Chemotherapy. In: **Natural Products and Cancer Drug Discovery**. New York: Humana Press, p. 3-15, 2013.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. www.inca.gov.br (Acesso em 15/01/2017).

Kowatowski, A. J.; VERCESI, A. E. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress. FEBS Lett. 20;495. (1-2):12-5, 2001.

Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods,* (65):55-63, 1983.

Petit PX. Flow Cytometric Analysis of Rhodamine 123 Fluorescence during Modulation of the Membrane Potential in Plant Mitochondria. **Plant Physiology**, 98: 279-286, 1992.

Rafehi, H.; Orlowski, C.; Georgiadis, G. T.; Ververis, K.; El-osta, A.; Karagiannis, T. C. Clonogenic assay: adherent cells. ***Journal of Visualized Experiments***, 13:49, 2011.

Ravishankar, D.; Rajora, A. K.; Greco, F.; Osborn, H. M. I. Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy. ***The International Journal of Biochemistry & Cell Biology****,* 45:2821– 2831, 2013.

Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A Cancer statistics.***Cancer Journal for Clinician****,* 63: 11–30, 2013.

Sutandyo, N. Nutritional Carcinogenesis**.** ***Nutritional Carcinogenesis***, 42(1):36- 42, 2010.

Yue, P. Y.; Leung, E.P.; Mak, N. K.; Wong, R.N. A simplified method for quantifying cell migration/wound healing in 96-well plates. ***Journal of Biomolecular Screening****,* 15(4):427-33, 2010.

AGRADECIMENTOS: FAPESP, CAPES, HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

FARMÁCIA VIVA DA FACULDADE MAX PLANCK DE INDAIATUBA: UMA PROPOSTA INOVADORA UNINDO CONHECIMENTOS POPULARES E CIENTÍFICOS

(Farmácia Viva of Faculdade Max Planck of Indaiatuba: an innovative proposal joining popular and scientific knowledge)

SILVA, Adriana Tavares da
Faculdade Max Planck

SANTOS, Sarah Malaquias
Faculdade Max Planck

CARVALHO, Fernanda de Cássia Frasson de
Faculdade Max Planck

CARNEVALE, Renata Cavalcanti
Faculdade Max Planck

Resumo: O uso de plantas medicinais é uma das mais antigas práticas empregadas para tratamento de enfermidades humanas. Muito do que se sabe hoje a respeito de tratamentos com plantas provém do conhecimento popular. Mesmo com a evolução do conhecimento científico, a busca da cura pelo uso das plantas é muito frequente, devido, dentre outros, ao alto custo dos medicamentos sintéticos e a facilidade de obtenção das mesmas. A Farmácia Viva é um projeto regulamentado, presente em várias regiões do Brasil, que consiste no cultivo, coleta, processamento, armazenamento, assim como a manipulação e a dispensação de preparações de plantas medicinais e fitoterápicos com eficácia e segurança comprovadas. Na Faculdade Max Planck, em Indaiatuba-SP, o projeto de implantação da farmácia viva, liderado pelo curso de Farmácia, foi inaugurado em novembro de 2014. Atualmente o projeto conta com 20 (vinte) espécies de plantas medicinais, dentre elas: babosa, boldo brasileiro, capim limão e alecrim. As plantas medicinais são utilizadas nas disciplinas de Farmacobotânica, Farmacognosia e Fitoterapia do curso de Farmácia, através da confecção de exsicatas para fins de identificação botânica e construção de um futuro herbário; confecção de lâminas para microscopia; preparo de tinturas, alcoolaturas e manipulação de medicamentos fitoterápicos; e confecção de cartilhas com informações gerais sobre as plantas. Pretendemos neste ano iniciar a realização de oficinas de preparações caseiras com a comunidade, realização de palestras educativas, e também fazer da farmácia viva um campo de estágio, iniciação científica e trabalho de conclusão de curso. Futuramente objetivamos disponibilizar mudas e plantas medicinais para a comunidade. Com esse projeto, a Faculdade Max Planck busca a ampliação das opções terapêuticas, geração de renda para a comunidade, resgate dos conhecimentos popular e tradicional de plantas medicinais, aproximação entre a faculdade e a comunidade, promoção de conscientização ambiental e diminuição da medicalização.

Palavras-chave: plantas medicinais, farmácia viva, faculdade Max Planck.

ÓLEOS ESSENCIAIS NO CONTROLE DE *Alternaria alternata*
Essential oils in *Alternaria alternata* control

MORAIS, Lilia Aparecida Salgado
EMBRAPA Agroindústria de Alimentos

ALCÂNTARA, Ivan
EMBRAPA Agroindústria de Alimentos

Resumo:
O desenvolvimento de doenças pós-colheita tem sido responsável pela deterioração de alimentos e a produção de micotoxinas, por doenças em humanos, o que acarreta prejuízos à saúde e perdas econômicas significativas. O controle de fitopatógenos tem sido feito por meio de agentes químicos sintéticos, porém, seu uso vem sendo restringido devido aos efeitos carcinogênicos, teratogênicos e alta toxicidade. A busca por defensivos naturais a base de óleos essenciais vem crescendo nos últimos anos, principalmente pelo aumento do interesse da sociedade por tecnologias mais limpas, tanto para segurança alimentar quanto para redução no uso de agroquímicos. Este trabalho teve por objetivo verificar a ação *in vitro* de óleos essenciais em *Alternaria alternata* visando possibilidade de utilização futura como fungicidas naturais para o controle pós-colheita de frutos de tomate. Foram testados dez óleos essenciais comerciais (Basilicão, Tomilho, laranja doce, orégano, menta, cravo, melaleuca, citronela, canela cássia e gengibre) em quatro concentrações: 100, 75, 50 e 25%, além da testemunha (água destilada) e do solvente (DMSO). O método utilizado foi o dos discos impregnados. Cada placa contou com um tratamento, disposto no centralizadamente. O delineamento experimental foi o DIC, com 42 tratamentos e três repetições, sendo uma placa por repetição. Os óleos essenciais foram submetidos à análise em CG/EM Agilent 5973N (coluna HP5MS 30mx0,25mmx0,25µm), hélio como gás carreador (1,0 mL/min). Temperaturas do detector e injetor:260ºC e 240ºC respectivamente, split 1:20, programa de temperatura: 60°C–240°C (3°C/min). Os resultados mostraram que os óleos essenciais de canela cássia (E-cinamaldeído-93,8%), tomilho (*p*-cimeno-29,1% e timol-41,2%) e orégano (carvacrol-74,9%) apresentaram inibição total na concentração 100%, 75% e 50%. Ensaios para verificar a ação destes óleos essenciais nos frutos encontram-se em andamento, já que os três são reconhecidamente não tóxicos na alimentação, assim como testes para viabilizar o uso destes em tratamentos de fumigação, visando redução de custos de aplicação.

Palavras-chave: Defensivo natural; *Lycopersicon esculentum Mill.; Cinnamommum sp*.

IMPLANTAÇÃO DE FITOTERÁPICOS, NA FORMA DE CHÁ, NO TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS.

CAVALINI, Fernanda
Prefeitura do Município de Valinhos

WADT, Nilsa S. Y.
Universidade Paulista

JUNQUEIRA, Bianca C.M.
Universidade Paulista

BATISTA, Eduardo R. N.
Prefeitura do Município de Valinhos

SANT ANNA, Thais F. P.
Prefeitura do Município de Valinhos

Resumo: A utilização de plantas medicinais no tratamento de várias doenças é milenar. O presente trabalho relata a implantação de fitoterápicos no Serviço Especializado em Lesões Vasculares e Neuropáticas (SELVEN) associado a coberturas já padronizadas no município de Valinhos - SP. As feridas, principalmente as úlceras vasculares, são um grande desafio para o SUS, visto que são de difícil cicatrização e causa de dor e desconforto ao paciente, além do alto custo para o sistema de saúde. Como o município de Valinhos é o maior produtor de goiaba de mesa da região, o projeto foi elaborado de forma a se utilizar os recursos locais, então o chá com folhas de goiaba e pitanga foram os escolhidos inicialmente, devido a facilidade de acesso e ao baixo custo. Após aprovação no Comitê de Ética em Humanos, os pacientes assinaram o termo de consentimento e passaram a lavar as feridas diariamente com o chá, feito por decocção, das plantas ficando 30 minutos em contato com o mesmo. As feridas tiveram uma melhora acentuada, principalmente quando avaliada a diminuição das secreções, dor e odor. A re-epitelização da ferida foi mais rápida tendo em alguns casos o fechamento da mesma, visto que os taninos contidos nestas plantas precipitam com as proteínas formando uma camada de proteção, além da atividade antimicrobiana. O óleo de girassol (AGE) também foi aplicado na maioria das feridas o que auxiliou a cicatrização, já que os ácidos graxos essenciais auxiliam na produção de fibroblastos. O custo relativo ao tratamento destas feridas foi bem menor, visto que tempo de cicatrização foi diminuído, além de muitos pacientes evitarem processos cirúrgicos. O que se pode avaliar da implantação de fitoterápicos no SELVEN foi que tanto o paciente como o sistema de saúde têm vantagens com diminuição de custos e melhoria do conforto do paciente.

Palavras chaves: fitoterápicos, chás, cicatrização.

Abstract:
The usage of herbal medicine in treatment of many diseases is millenary. The present study reports the implantation of phytotherapics in the Neuropathic and Vascular Injury Specialized Service (SELVEN) associated with already

standardized coverage in Valinhos-SP. The wounds, mainly vascular ulcers, are a great challenge to SUS, due to them being of complicated skin healing, and cause pain and discomfort to the patient, besides its high cost to the health service. Due to Valinhos city being the largest regional guava producer, the project was elaborated in a way to use local resources, therefore the tea made with guava and pitanga leaves were initially chosen, as a result of their easy access and low cost. After approval in the Human Ethics Committee, the patients signed a consent term and started to wash the wounds in a daily basis with the tea, made by decoction from plants keeping it in contact with the wound for 30 minutes. The lesions had an accentuated improvement, especially when evaluated decrease in secretion, pain and smell. Wound reepithelialization was faster, with some cases reporting closure of the same, since tannins contained in these plants precipitate with proteins forming a protection layer, besides antimicrobial activity. Sunflower oil (AGE) was also applied over the majority of wounds which assisted the skin healing, once the essential fatty acids help with fibroblast production. The relative cost for treatment of these diseases was smaller, since the skin healing time shortened, in addition with many patients having avoided surgical operations. What can be evaluated from the implantation of phythoterapics in SELVEN was that both patient and health system have advantaged with costs reduction and improvement in patient comfort.

Keywords: phytotherapics, teas, skin healing

Introdução:

As feridas, principalmente as úlceras vasculares, de um modo geral, são um grande desafio para o Sistema Único de Saúde (SUS), visto que muitas são de difícil cicatrização e causa de dor e desconforto ao paciente, além do alto custo para o sistema de saúde (Malaquias et al, 2012). Quando a pele é lesionada permite um contato do interior do organismo com o meio externo, propiciando a contaminação, levando a uma infecção localizada da ferida (Chamusca et al, 2012, Lopes, 2006). Os curativos normais de cobertura e muitas medicações convencionais não proporcionam melhora acentuada, ou rápida, no tratamento destas lesões, podendo até levar a uma resistência microbiana (Mendonça e Neto, 2009, Mendonça e Oliveira, 2011).

A utilização de plantas medicinais no tratamento de várias doenças é milenar, sendo a fitoterapia uma medicina complementar utilizada pela população para o tratamento de diversas patologias (Minatel et al, 2013, Wadt, 2000). As plantas ricas em taninos são as mais utilizadas para o tratamento de feridas, pois ao precipitarem com proteínas formam complexo tanino-proteína que protegem a ferida, além da atividade antimicrobiana (Almeida et al, 1995, Alonso, 2004, Barua et al, 2009, Costa, 1978, Simões et al, 2004).

Utilizar os recursos das regiões, promovendo integração entre benefícios à saúde e sustentabilidade, é uma das metas da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e da Política de Práticas Integrativas e Complementares (Brasil, 2006 a,b).

Este trabalho procurou garantir esta integração proposta pelas Políticas, pois utiliza as plantas goiaba e pitanga no tratamento de feridas, plantas encontradas facilmente na região de Valinhos, visto ser a cidade uma das

maiores produtoras de goiaba de mesa do país (www.valinhos.sp.gov.br, 2015).
Valinhos pertence à região Metropolitana de Campinas, no estado de São Paulo, considerado um município com alto índice de IDH (0,819), sendo promissor pólo de desenvolvimento econômico. É um município com atividades produtivas de alta tecnologia em várias áreas, por exemplo, papel e papelão, metalurgia, informática, logística, entre outros, além de área rural especializada no cultivo de goiaba, figo entre outras frutas (www.valinhos.sp.gov.br, 2015).
Há no município o Serviço Especializado em Lesões Vasculares e Neuropáticas (SELVEN), este serviço atende pacientes portadores de feridas de diversas etiologias (neuropáticas, hipertensivas, úlceras por pressão, entre outras). Desde 2012 tem aprimorado um trabalho com qualidade e humanização, segundo a filosofia do SUS, uniformizando e padronizando os cuidados destinados e dispensados aos portadores de feridas crônicas. Em 2016 o serviço atendeu uma média de 100 pacientes/mês.
Objetivo: O presente trabalho teve por objetivo a implantação de fitoterápicos, na forma de chá, no Serviço Especializado em Lesões Vasculares e Neuropáticas (SELVEN) associado a coberturas já padronizadas no município de Valinhos - SP.
Metodologia: Para implantação da fitoterapia no Município de Valinhos foi concedida a autorização da Secretaria de Saúde da época Rita Longo, e o SELVEN foi escolhido por ser um centro especializado em curativos. Pesquisa foi realizada para verificação dos tipos de feridas que eram atendidas no SELVEN e escolha das plantas que melhor atendiam aos pacientes e a facilidade de aquisição das mesmas. Houve a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Humanos e a aprovação pelo conselho de ética tem número CAAE: 60579916.7.0000.5512, 2016. Inicialmente houve a separação em dois grupos: controle (curativos de cobertura já utilizados) e fitoterápicos (aplicação do chá e posterior cobertura com curativos já utilizados). O chá com folhas de goiaba e pitanga foi feito fervendo-se as folhas por cerca de 1 minuto, resfriado este chá e aplicação do mesmo por no mínimo 30 minutos, podendo ser por imersão do pé ou perna, ou com auxílio de gaze e aplicação do decocto sobre as mesmas. Após a aplicação do decocto pelo tempo estipulado, o paciente deveria utilizar os curativos habituais de cobertura, por exemplo: hidrogel, hidrofibra, etc.
Resultados e discussão: Houve grande adesão na implantação de fitoterápicos no SELVEN, sendo que atualmente não há mais grupo controle, pois todos os pacientes aderiram ao uso de fitoterápicos, seja por indicação da equipe responsável, seja por conta própria, pois ouviam os benefícios que outros pacientes estavam tendo com o uso do chá, na sala de espera. Os pacientes muitas vezes “sugeriam” à equipe responsável se eles não poderiam fazer uso também dos fitoterápicos, pois os pacientes que estavam utilizando mostravam-se bastante animados. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. As feridas tiveram uma melhora acentuada, principalmente quando avaliada a diminuição das secreções, dor e odor. A re-epitelização da ferida foi mais rápida tendo em alguns casos o fechamento da mesma, visto que os taninos contidos nestas plantas precipitam com as proteínas formando uma camada de proteção, além da atividade antimicrobiana. O óleo de girassol (AGE) também foi aplicado na maioria das feridas o que auxiliou a cicatrização, já que os ácidos graxos essenciais

auxiliam na produção de fibroblastos (Araujo et al, 2015). O custo relativo ao tratamento destas feridas foi bem menor, visto que tempo de cicatrização foi diminuído, além de muitos pacientes evitarem processos cirúrgicos, porém a análise farmacoeconômica está sendo realizada. Outras plantas estão sendo implantadas, além da goiaba e da pitanga, pois há diferentes tipos de feridas e consequentemente, diferentes demandas. A diminuição de custos é evidente, pois há a redução do tempo de tratamento, inclusive evitando-se curativos de alto custo, como por exemplo, os de pressão negativa. A utilização de plantas de fácil acesso na região também foi um ponto positivo para a adesão dos pacientes, pois a grande maioria tinha uma árvore de pitanga e goiaba na vizinhança para que pudessem fazer uso das folhas. É evidente que a equipe: farmacêutica, enfermeiras e médicos precisam trabalhar em harmonia, pois o diagnóstico, os cuidados e as indicações das plantas devem visar sempre o benefício do paciente.

A seguir há a narrativa de um caso clínico de um paciente para que se possa visualizar o benefício dos fitoterápicos. Paciente com 70 anos, sem comorbidades como diabetes Mellitus, hipertensão arterial e cardiopatia. Possui insuficiência venosa há cerca 30 anos, juntamente com um linfedema. A paciente faz uso de Diosmim, via oral, e foi realizado nesta paciente um enxerto há 26 anos. As fotos a seguir mostram a evolução da lesão após a utilização do decocto de goiaba e pitanga.



figura 1: Início



Figura 2: 2 semanas



Figura 3: 4 meses

Nesta paciente é possível observar que a lesão inicial estava com muita secreção, infecção e a paciente narrava dor. Após 2 semanas da utilização do chá a paciente narrou diminuição da dor no local e apesar do aparecimento de locais escuros, devido a precipitação dos taninos com micro-organismos e tecido morto, o odor era sensivelmente menor, bem como as secreções. Após 4 meses é possível verificar que a lesão está bem menor e a paciente não reclama de dor na ferida, sente um pouco de coceira, próprio do processo de cicatrização. A qualidade de vida da paciente teve uma grande melhora.

Atualmente a paciente está fazendo banhos além da goiaba e pitanga também com hamamélis e calêndula, plantas que auxiliam na circulação e cicatrização sem a formação de quelóides.
Conclusão: O que se pode avaliar da implantação de fitoterápicos no SELVEN foi que tanto o paciente como o sistema de saúde têm vantagens com diminuição de custos e melhoria do conforto do paciente.

Referências bibliográficas:

ALMEIDA, E.C.; KARNIKOWSKI, M.G.O.; FOLETO, R.; BALDISSEROTTO, B. (1995). Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine. **Rev. Saúde Pública**. v.29, p. 428-433.

ALONSO, J.(2004). **Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos**. Rosário: Corpus Libros.
Araújo, M. A. et al. Uso de plantas medicinais para o tratamento de feridas**. R. Interd**. v. 8, n. 2, p. 60-67.

BARUA, C.C., TALAKDAR, .A., BEGUM, S.A., SARMA, D.K., PATHAK, A.C., BARUA, A.C., BORA, R.S (2009). Wound healing activity of methanolic extract of leaves of *Alternanthera brasiliana* Kuntz using in vivo and in vitro model., **Indianof Journal Experimental Biology**. v. 47, p.1001- 1005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica (2006). **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS** / **Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília : Ministério da Saúde.(a)

BRASIL, **Decreto Lei 5813 de junho de 2006** – Política nacional de plantas medicinais e Fitoterápicos.(b)
Chamusca, F. V.; Reis, S. R. A.; Lemaire, D.; Medrado, A. P. (2012); Mediadores do efeito sistêmico do processo inflamatório e terapias fotobiomoduladoras: uma revisão de literatura. **R. Ci. Med. Biol**., v.11, pg.70-78.

COSTA, A. F.(1994). **Farmacognosia**, 2.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 3v.

LOPES, A.C (2006). **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Roca, v.2.
Malaquias, S.G., Bachion, M.M., Sant'Ana, S.M.S.C., Dallarmi, C.C.B., Lino Jr, R.S., Ferreira, P.S. (2010). Pessoas com úlceras vasculogênicas em atendimento ambulatorial de enfermagem: estudo das variáveis clínicas e sociodemográficas. **Rev Esc Enferm USP.** v. 46, n.2, p.302-10.

Mendonça, R. J.; Netto, J. C.(2009); Aspectos celulares da cicatrização, **An. Bras. Dermatol**., pg. 257-262.

Mendonça, R. S. C.; Oliveira R., G. B.(2011). As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos, **ABCD Arq Bras Cir Dig**., pg. 68-73.

Minatel, D.G., Pereira, A.M.S., Chiaratti, T.M., Pasqualin, L.Oliveira, J.C.N. Couto, L.B. Lia, R.C.C., Cintra, J.M., Bezzon, M.F.A., Franca, S.C. (2010) Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão (Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville)* na cicatrização de úlceras de decúbito. **RBM.** v. 67, n.7, p. 250-256.

SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E.P., GOSMANN, G., MELLO, J.C.P., MENTZ, L.A., PETROVICK, P.R.(2004) **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** Editora da UFSC. Florianópolis, 5. ed.

WADT, N.S.Y.(2000). **Estudo da variação ontogenética de princípios ativos de *Leonurus sibiricus* L. e suas ações farmacológicas**, Universidade de São Paulo – Doutorado.

EFEITO CICATRIZANTE DO HIDROLATO DE *Melaleuca armillaris* (Sol. ex Gaertn.) SM, EM FERIDAS CUTÂNEAS DE RATOS.

BACH, Erna E.
UNINOVE

WADT, Nilsa S.Y.
UNIP

BALTAZAR, Bruno S.
IC, UNINOVE

SILVA, Moisés O.
IC, UNINOVE

CUNHA, Rommel A. S.
Florestamento Nobre

RESUMO: *Melaleuca armillaris* (Sol. Ex Gaertn.) Sm, foi introduzida no Brasil oriunda da Austrália e comumente conhecida como Bracelete de Mel. As árvores chegam a 5m de altura, crescendo em solo arenoso ou com rochas com baixa capacidade de retenção de água. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito do hidrolato das folhas de Melaleuca, sobre a cicatrização de feridas em ratos. As folhas foram coletadas de árvores em Ibiúna, trazidas ao laboratório em geladeira de isopor e realizada a destilação do óleo. Após a separação do óleo, foi retirado o hidrolato e confirmada a presença de 0.3% do óleo. Após aprovação no Comite de Ética, foram utilizados 20 ratos da linhagem Wistar, machos, adultos (peso cerca de 200-250g), divididos em dois grupos. Os animais do primeiro grupo foram tratados com 1mL do hidrolato, e os do segundo grupo, com 1mL de água destilada. Foi realizada aplicação diária sobre ferida quadrada de 4cm^2 na região dorsal de cada animal. A avaliação da ferida foi feita macroscopicamente nos períodos pré-determinados (0, 2, 4, 7, 14 e 21dias). A análise macroscópica da evolução do aspecto da lesão e medida da retração cicatricial da ferida foi realizada por planimetria digital. Resultados parciais indicaram uma diferença estatística nas áreas das feridas tratadas com melaleuca quando comparadas com controle água. Como conclusão o hidrolato de melaleuca poderá a vir auxiliar na cicatrização de feridas na pele de ratos.

Palavras-chaves: Hidrolato de Melaleuca, ratos, cicatrização

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DO GEL COM EXTRATO DE ARNICA PAULISTA (*Porophyllum ruderale* (Jacq.) Cass).

WADT, Nilsa S.Y.
UNIP

BACH, Erna E.
UNINOVE

RESUMO: A Arnica paulista (*Porophyllum ruderale* (Jacq) Cass), também conhecida como cravinho, é uma das mais de 30 espécies de plantas perenes, herbáceas, que pertencem à família Asteraceae. O nome arnica significa pele de cordeiro, aludindo ao tato de suas folhas, suaves e peludas. Possui ação anti-inflamatoria, analgésica e antimicrobiana. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito do gel de extrato hidroetanólico de arnica paulista sobre a cicatrização de feridas em ratos. O extrato da planta foi realizado por percolação com álcool 70% e depois adicionado ao gel na concentração de 10%. Após aprovação no Comite de Ética, foram utilizados 24 ratos da linhagem Wistar, machos, adultos (peso cerca de 200-250g), divididos em três grupos. Os animais do primeiro grupo foram tratados com gel de arnica, os do segundo grupo com gel sem extrato, e os do terceiro grupo com Fibrinase (comercial), sendo este grupo o controle positivo. Foi realizada aplicação diária sobre ferida quadrada de 4cm^2 na região dorsal de cada animal. A avaliação da ferida foi feita macroscopicamente nos períodos pré-determinados (0, 48h, 7 e 14 dias). A análise macroscópica da evolução do aspecto da lesão e medida da retração cicatricial da ferida foi realizada por planimetria digital. Resultados parciais indicaram um processo cicatricial melhor nas áreas das feridas tratadas com gel de arnica quando comparadas com gel e fibrinase. É possível concluir que o gel de arnica paulista é efetivo na cicatrização de feridas na pele de ratos podendo ser utilizado como fitoterápico.

Palavras-chaves: extrato de arnica paulista, gel, cicatrização.

IMPLANTAÇÃO DO PROJETO CIRANDA DAS ERVAS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAUDE DE CAMPINAS/SP

Implementation of Ciranda das Ervas Project in a basic health unit of Campinas/ SP

SANTOS, Rafael Souza
Prefeitura Municipal de Campinas

MENDES, Marcela de Jesus
Prefeitura Municipal de Campinas

FERNANDES, Vani Sandra Santos
Prefeitura Municipal de Campinas

PEREIRA, Dayane da Silva
Prefeitura Municipal de Campinas

CARDOSO, Giovanna Guedes
Prefeitura Municipal de Campinas

SCOVINI, Maria Aparecida da Silva
Prefeitura Municipal de Campinas

MATIAS, Janaina Rosa
Prefeitura Municipal de Campinas

FARIA, Mara Raquel da Silva
Prefeitura Municipal de Campinas

BARBOSA, Alaide de Lourdes Selingardi
Prefeitura Municipal de Campinas

PAULA, Ana Aparecida Brigatti de
Prefeitura Municipal de Campinas

PEREIRA, Tiara Cássia
Prefeitura Municipal de Campinas

AMORIM, Cristiane
Prefeitura Municipal de Campinas

Resumo: Este trabalho tem como objetivo relatar a experiência da implantação do Projeto Ciranda das Ervas em 2 grupos de educação em saúde no território do Centro de Saúde Ipaussurama, da Prefeitura de Campinas, com o objetivo de promover espaço para diálogo sobre o uso correto das plantas medicinais em uma comunidade. Para tanto foram ofertados aos profissionais e usuários uma capacitação local sobre o tema em 4 encontros com apoio da Botica da Família, 2 visitas ao projeto e hortas medicinais em outras unidades de saúde, encontros mensais com discussão sobre uma planta diferente e as principais plantas medicinais utilizadas pela comunidade congregando os valores

populares e científicos com a proposta de desenvolver uma horta medicinal com o cultivo compartilhado com alternativas terapêuticas não disponíveis no SUS e incentivo a compostagem.

Palavras-chave: Atenção Básica, Fitoterapia, Plantas Medicinais.

ESTUDO IN VITRO DA ATIVIDADE ANTICÂNCER DO FLAVONOIDE DIMÉRICO MPLC-1 ISOLADO DE ESPÉCIE VEGETAL

IN VITRO STUDY OF THE ANTICANCER ACTIVITY OF THE MPLC-1 DIMERIC FLAVONOID ISOLATED OF VEGETABLE SPECIES

LIMA, Carolina Afonso
Universidade São Francisco

FRANCO, Yollanda E. Moreira
Universidade São Francisco

LONGATO, Giovanna Barbarini
Universidade São Francisco

ROCHA, Cláudia Quintino
Universidade Federal do Maranhão

O câncer é uma doença que apresenta elevado índice de mortalidade. Surge de uma única célula, que sofre repetidas mutações, até perder o controle do ciclo celular. As células tumorais proliferam muito, secretam enzimas, invadem tecidos, penetram em vasos sanguíneos e linfáticos, se espalhando pelo organismo em um processo denominado metástase. Os produtos naturais cada vez mais ganham espaço no tratamento de várias doenças, principalmente no câncer, em especial os fitoquímicos pelo fato de exibirem atividades anticancerígenas que são capazes de interceder no começo, no desenvolvimento e na progressão desta doença, por meio de articulação de vários mecanismos, incluindo proliferação celular, diferenciação, apoptose, angiogênese e metástase. Dentre os compostos naturais, destacam-se os flavonoides, um grupo amplamente distribuído de metabólitos secundários de plantas polifenólicas e de considerável interesse científico e terapêutico. O presente projeto avaliou a atividade antiproliferativa *in vitro* do flavonoide dimérico MPLC-1 (código interno: 138-143) isolado da espécie vegetal *Arrabidaea brachypoda*, pelo método de MTT, que mensura indiretamente a viabilidade celular pela atividade enzimática redutase mitocondrial das células vivas. Para este ensaio foram utilizadas 5 linhagens tumorais humanas. Como resultados, foram obtidos os dados de GI50 das amostras (concentração que inibe 50% do crescimento celular). Os valores de GI50 para as linhagens U251 (glioma), MCF-7 (mama), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão) e PC-3 (próstata) foram, respectivamente, 9.92, 6.20, 6.46, 6.15 e 3.89. Considerando que o National Cancer Institute (NCI) classifica como composto promissor aquele que apresenta valores de GI50 menores que 30 µg/ mL, é possível inferir que o flavonoide MPLC-1 é um bom indicador de proliferação celular. Posteriormente este composto será submetido aos ensaios “Wound healing”, que permite investigar a capacidade de inibição da migração celular e “Clonogenic assay”, que visa avaliar a capacidade de inibição de replicação celular. Estes ensaios são muito importantes no estudo de caracterização biológica de compostos, pois revelam a capacidade tumorigênica e metastática da amostra.

Palavras chaves: câncer, cultura de células, flavonoide, produtos naturais

DIVERSIFICAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DE INTERESSE FITOTERÁPICO EXPLORADAS NA ÁREA RURAL DE SANTA BÁRBARA D'OESTE (SÍTIO NOSSA SENHORA APARECIDA)

PATERNIANI, Ricardo Stipp
CATI (Coordenadoria de Assistência Técnica Integral)- Casa da Agricultura de Santa Bárbara d'Oeste

SANTOS, Rosivaldo Pereira dos
Produtor Rural: Sítio Nossa Senhora Aparecida - Santa Bárbara d'Oeste- SP.

Resumo: O presente trabalho de aprimoramento e expansão dos usos de ervas e plantas medicinais está sendo executado no Sítio Nossa Senhora Aparecida, localizado no bairro Cruzeiro do Sul, no município de Santa Bárbara d'Oeste. A propriedade possui uma ampla diversidade de espécies de interesse fitoterápico, que estão em fase de expansão de cultivo, aprimoramento e divulgação de sua exploração medicinal e comercial. A maioria das espécies localizadas na propriedade são nativas da região e exploradas de forma extrativa, utilizando-se, conforme o caso, folhas, caule, seiva, raízes, frutos, essências. Uma das espécies mais utilizadas e difundidas ultimamente é o Vetiver (*Chrysopogon zizanioides*). Trata-se de uma gramínea perene muito conhecida pelo aroma que é extraído de suas raízes. É uma planta cespitosa, ou seja, forma touceiras e não apresenta estolões ou rizomas. Suas raízes são muito longas e atingem as camadas mais profundas do solo, chegando até a 6 metros de profundidade, e por serem raízes agregantes estabilizam o solo e são ideais para segurar taludes e encostas, prevenindo a erosão por enxurradas. As raízes do Vetiver formam uma barreira física, impedindo a perda de solo por arraste pela ação da chuva. Desta forma, é uma boa opção de uso em programas de recuperação de áreas degradadas como o INTEGRA-SP da CATI. Outra característica dessa gramínea é o seu poder de despoluir a água e o solo, pois ela extrai os metais pesados de solos contaminados com mercúrio, cádmio, níquel e outros metais tóxicos. Assim, é considerada uma excelente desintoxicante de solo. Como uso fitoterápico, o Vetiver tem um grande poder anti micótico, além de possuir óleos essenciais extremamente aromáticos. De suas raízes é extraído um óleo de cor âmbar, de perfume marcante, doce e amadeirado, com excelente capacidade de fixação e utilizado tradicionalmente em perfumaria, produtos de higiene, aromaterapia e como repelente de insetos. Outra espécie que está em franca expansão e disseminação de uso na sociedade, é a erva baleeira (*Varronia curassavica)*, a principal espécie explorada atualmente dentro da propriedade. Seu óleo é extraído, processado, envasado e comercializado em frascos para uso como óleo de massagem no combate à dores reumáticas e artroses, pois possui efeito analgésico. A erva baleeira é uma das espécies mais estudadas e pesquisadas atualmente dentro do ramo da Fitoterapia.

Palavras-chave: erosão, aroma, óleo vegetal.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI- INFLAMATÓRIA IN VITRO DE PFAFFIA GLABRATA

RAIMUNDO, Tamiris Rocha Fanti

IFSULDEMINAS Campus Inconfidentes

BRAZ, Juliana Martins

IFSULDEMINAS Campus Inconfidentes

CORRÊA, Wallace Ribeiro

IFSULDEMINAS Campus Inconfidentes

SALVADOR, Marcos José

Instituto de Biologia/ UNICAMP

Plantas do gênero Pfaffia pertencente à família Amaranthaceae, são conhecidas popularmente como “Ginseng brasileiro” ou “para tudo”, devido a sua alta eficiência em diversos tratamentos, considerando a alta taxa decompostos químicos encontrados nas espécies que a representam. Desta forma, o presente trabalho teve o intuito de avaliar a atividade anti-inflamatória in vitro de extratos da espécie Pfaffia glabrata utilizando a técnica de desnaturação de albumina BSA. O ensaio se baseia na capacidade do extrato inibir a desnaturação da proteína (BSA), sendo a desnaturação de proteínas de tecido uma das causas bem documentadas de doenças inflamatórias e artríticas. Em uma avaliação inicial os resultados indicaram valores mais relevantes para o extrato etanólico comparado ao hexânico, em virtude das suas propriedades químicas. Utilizando as concentrações dos extratos no lo de 200 a 400 µg/mL, nota-se que o extrato etanólico apresentou uma boa taxa de inibição na concentração de 400 µg/mL, inibindo 54,14% da desnaturação proteica (IC50 de 308,37 ± 0,45 µg/mL). Já o extrato hexânico necessita de uma concentração maior que 400 µg/mL para apresentar 50% da desnaturação. Mediante a estas análises, concluiu-se que esta espécie vegetal apresenta valores significativos quanto à ação anti-inflamatória. Entretanto, faz-se necessário a realização de outras técnicas para legitimar tal atividade. Logo, averiguar esta atividade contribui para futuras prospecções biológicas, já que a espécie ainda é pouco estudada.

Palavras-chaves: Bioprospecção, planta medicinal, terapêutico.

COZINHA MEDICINAL: VIVENCIA SAUDÁVEL

GUIMARÃES, Nair Sizuka Nobuyasu
AMARAL, Karla Cristina de Castro

O objetivo da cozinha medicinal é proporcionar uma vivencia no cultivo e na preparação de Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares, das Plantas Alimentícias não Convencionais (PANC) e dos alimentos que protejam a saúde. Os participantes estudam e compartilham os poderes curativos e protetores das plantas, bem como os diferentes padrões alimentares. Incentiva se o consumo da variedade, dos produtos locais, sazonais e orgânicos Os encontros ocorrem no Viveiro Municipal onde existe um horto medicinal e uma horta de PANC em formação. Uma sala adaptada é o local de preparo dos alimentos e as rodas de conversas ocorrem no canteiro ou na ante-sala da cozinha. O projeto é aberto, sem formalidades e a decisão das atividades é tomada coletivamente. Baseia se no compartilhamento dos saberes e práticas, conexão e sintonia. Todos os encontros são registrados e o grupo é auto gerido e auto-sustentável. São produzidas as receitas, as preparações e plantas com secagem doméstica, distribuídas com orientação; as atividades de cultivo envolvem plantio, manutenção do horto e preparação de mudas. As plantas mais comuns e sem toxicidade são distribuídas para os projetos em escolas, serviços, nos quintais e espaços comunitários, desde que tenha um responsável orientado. A divulgação é realizada por impressos e por mensagens do celular. A maioria dos participantes é voluntária. Participam também visitantes e funcionários municipais. A qualidade de vida dos participantes é avaliada pela Universidade de Campinas.

"XV Semana de Fitoterapia de Campinas Professor Walter Radamés Accorsi: Plantas Medicinais, 15 anos de Saberes a Luz do Sol"

Organizadores

Angélica Prela Pantano

Beatriz Cantusio Pazinato

Cleide Cristina dos Santos Lobato

Denise Baldan

Eloísa Cavassani Pimentel de Magalhães

Érica Mayumi Tanaka

Geraldo Magela Ferreira

Ílio Montanari Jr.

Juliana Rolim Salomé Teramoto

Maria Claudia Silva Garcia Blanco

Michelle Pedroza Jorge

Nair Nobuyasu Guimarães

Renata Cavalcante Carnevale

Sirley Maiorano