



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado



FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de
drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho
digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil

ROBERTA SABRINE DUARTE GONDIM

São Luís
2019

ROBERTA SABRINE DUARTE GONDIM

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de
drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho
digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Maranhão como
requisito para obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Flavia Maria
Mendonça do Amaral

São Luís
2019

ROBERTA SABRINE DUARTE GONDIM

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de
drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho
digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil

BANCA EXAMINADORA

Aprovado em: / /

Profª Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
(Orientadora)

Profª Drª Denise Fernandes Coutinho
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
(Examinadora)

Prof. Drª Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
(Examinadora)

Profª Drª Marisa Cristina Aranha Batista
Doutora em Biotecnologia
(Examinadora)

Profº Drº Afonso Gomes Abreu
Doutor em Microbiologia
(Examinador/Suplente)

Gondim, Roberta Sabrine Duarte.

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil / Roberta Sabrine Duarte Gondim. - 2019. 122 f.

Orientador(a): Flavia Maria Mendonça do Amaral. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2019.

1. Autenticidade. 2. Controle de qualidade. 3. Fármacias. 4. Integridade. 5. Pureza. I. do Amaral, Flavia Maria Mendonça. II. Título.

"...Não só isso, mas nos gloriamos até das tribulações. Pois sabemos que a tribulação produz a paciência, a paciência prova a fidelidade e a fidelidade, comprovada, produz a esperança. E a esperança não engana. Porque o amor de Deus foi derramado em nossos corações pelo Espírito Santo que nos foi dado..."

(Romanos 5, 3-5)

*Ao meu filho Paulo César Gondim Assunção, que
se faz presente em minha vida e por muitas vezes
foi e será o meu maior motivador. A força do nosso
amor me impulsionará a percorrer distâncias
inimagináveis.*

Dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por mais essa conquista. Sem Ele, não estaria aqui. Agradeço a Intercessão poderosa de Nossa Senhora Aparecida em todos os momentos de desesperos e angústias, o teu amor me sustenta.

A Prof^a. Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral, minha orientadora, pela confiança, apoio e disponibilidade em orientar e dividir os seus conhecimentos. Obrigada pelos conselhos e, sobretudo, pelo exemplo admirável de dedicação à sua profissão. Agradeço também pela compreensão de meus limites e fraquezas, auxiliando-me com sua imensa sabedoria de forma imprescindível para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, Célia Duarte e Roberto César Gondim, meus maiores exemplos e fonte de amor inesgotável. Sem vocês a minha vida perderia todo o sentido. Obrigada por despertarem em mim esse amor pelos estudos e por me fazerem compreender que as melhores escolhas da vida devem ser feitas com amor.

Ao meu filho Paulo César, por ser o meu maior motivador. Não medirei esforços para te fazer feliz. A mamãe te ama!

Aos meus irmãos, Roberto César Gondim e Rodrigo Césio Gondim, por ser a rocha em que eu posso me ancorar sempre. Somos parte um do outro, somos amor para toda a vida, somos cúmplices. Serei eternamente grata a Deus por ter irmãos como vocês. Agradeço ao meu sobrinho Miguel Gondim, por ser uma fonte inesgotável de amor em minha vida.

Aos meus familiares, em especial minhas tias Antônia Duarte, Orlene Duarte e Celina Duarte pelas demonstrações de carinho, afeto e por sempre torcerem por mim e a minha prima Darlene Duarte, por me ensinar a amar a distância. Agradeço a minha cunhada Cláudia Castro por todo apoio durante essa jornada.

Agradeço aos amigos da Fraternidade O caminho, esse carisma que me faz crescer espiritualmente e ajuda-me na busca constante por Deus. Agradeço em especial à Paula Amorim e Marcella Veloso por fortalecerem o meu SIM nessa caminhada. A Renzo Medeiros, a quem compartilhei inúmeros momentos maravilhosos durante o final da realização desse sonho. Muito obrigada por seu companheirismo e apoio.

Agradeço a parceria e cumplicidade da minha querida amiga/irmã Isolda Ribeiro. Sou muito grata por tê-la presente em minha vida. Deus na sua infinita sabedoria cruzou nossos caminhos, possibilitando esta amizade sólida, honesta e verdadeira.

Agradeço as minhas amigas companheiras Nathália Torres e Tázia Castro, pelo apoio constante.

Agradeço aos meus amigos da UEMA, Gabriela Sampaio, Guilherme Miranda, Thiago Vinicius, Ranielly Araújo, Lorrane Cantanhede e Fernanda, por todo apoio durante essa jornada. Sem a ajuda de vocês eu não teria chegado até aqui.

Agradeço imensamente a prof^o Dr^a Maria Luiza Cruz, por todos os ensinamentos compartilhados, pelos conselhos, por em muitos momentos ser a fonte de todo apoio que eu precisava.

Aos companheiros de pesquisa do Laboratório de Fitoterapia, por me proporcionar novos conhecimentos.

Agradeço imensamente a Jéssyca Wan Lume por todos os conselhos e ajuda durante esses anos.

Ao Paulo Gustavo, Antônio e Nilson Batalha, pela ajuda incansável na realização deste trabalho.

Agradeço a Paula Rayane pela amizade, pelo companheirismo, por fazer parte da minha vida nesses últimos anos trazendo muita alegria para os meus dias. Obrigada por sempre apoiar meus sonhos.

Aos amigos do mestrado em Ciências da Saúde. Em especial a Mirtes, Tassio, João Victor, Elis, Irla, Orlene, Rosinha, Paula Sibelly, Ana Serpa e Etiene.

Agradeço ao Wermerson Assunção, pelo apoio e por todas as contribuições científicas durante esses anos.

A CAPES e ao CNPq pela bolsa recebida e financiamento.

Lembrar-me de todos os amigos e colegas que participaram comigo dessa jornada se torna uma tarefa difícil, mas de uma maneira muito sincera, agradeço a todos que de uma forma ou de outra colaboraram para a realização desse trabalho.

RESUMO

A utilização de plantas e/ou seus produtos derivados constitui importante recurso terapêutico, estando em grande ascensão mundialmente, incentivada pelo difícil acesso aos serviços de saúde, legado cultural, tendência à automedicação, modismo e, ainda, ampla divulgação errônea da ausência de efeitos colaterais e contraindicação. Mas na análise do aumento do uso de produtos vegetais para fins terapêuticos é constatado que a qualidade de tais produtos é preocupante, principalmente decorrente aos problemas de autenticidade, pureza e integridade das matérias-primas vegetais que contribuem para produto de má qualidade. Considerando que várias plantas e suas preparações derivadas têm sido amplamente empregadas popularmente em distúrbios do aparelho digestivo sem certificação; este trabalho visa avaliar as condições de comercialização e qualidade de drogas vegetais e preparações fitoterápicas para tais distúrbios disponibilizadas em farmácias no município de São Luís, Maranhão, Brasil. Com base nos dados do Conselho Regional de Farmácia do Estado do Maranhão, foram selecionadas 11 farmácias (F1 - F11) para investigar as condições de comercialização, com emprego de entrevistas semiestruturadas aos farmacêuticos, proprietários ou auxiliares de farmácias. *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira santa) e *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) foram identificadas como as espécies vegetais mais comercializadas para doenças do aparelho digestivo. Em etapa seguinte foram adquiridas amostras desses produtos, na forma de cápsulas da droga vegetal ou do extrato seco, seguido de estudo experimental para a avaliação da qualidade. Os resultados permitiram evidenciar condições inadequadas de comercialização nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados com destaque a graves infrações sanitárias. Foi constatada diferença de coloração entre as amostras, bem como a presença de artrópodes em amostra da farmácia identificada como F1. Na avaliação do teor de água, todas as amostras estavam com percentual de umidade acima de 5%. A avaliação de integridade das amostras comprovou má qualidade, sem constatação da presença do marcador analítico na amostra de carqueja do estabelecimento F1. Assim, os resultados permitem evidenciar a necessidade de maior fiscalização, vigilância e controle de qualidade do material vegetal para fins medicinais disponibilizados para comercialização.

Palavras-chaves: autenticidade, integridade, pureza, controle de qualidade; farmácias; *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek; *Baccharis trimera* (Less.) DC.

ABSTRACT

The use of plants and/or their derived products is an important therapeutic resource being on the rise worldwide, stimulated by difficult access to health services, cultural legacy, tendency to self-medication, fads and widespread misrepresentation of the absence of side effects and contraindication. But in the analysis of the increase of the use of vegetal products for therapeutic purposes it is verified that the quality of such products is worrisome, mainly due to the problems of authenticity, purity and integrity of the vegetal raw materials which contribute to poor product quality. Whereas several plants and their derived preparations have been widely used popularly in uncertified digestive disorders; this work aims to evaluate the conditions of commercialization and quality of vegetal drugs and phytotherapeutic preparations for such disorders made available in pharmacies in the city of São Luís, Maranhão, Brazil. Based on data from the State Pharmacy Council of the State of Maranhão, 11 pharmacies (F1 - F11) were selected to investigate marketing conditions, using semi-structured interviews with pharmacists, pharmacy owners or auxiliaries. *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira santa) e *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) were identified as the most commercialized plant species. In the next step, samples of these products were obtained, in the form of capsules of the vegetal drug or the dry extract, followed by an experimental study for quality evaluation. The results allowed us to detect inadequate marketing conditions in selected pharmaceutical establishments, highlighting serious sanitary infractions. There was a difference in staining between the samples, as well as the presence of arthropods in a sample of the pharmacy identified as F1. In the evaluation of the water content, all samples had a moisture percentage above 5%. The analysis of purity and integrity of the samples showed poor quality, and the presence of the analytical marker(s) and/or active(s) defined in the specialized literature was not evidenced. Thus, the results allow us to highlight the need for greater supervision, surveillance and quality control of plant material for medicinal purposes made available for commercialization.

Keywords: authenticity; integrity; purity; quality control; *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek; *Baccharis trimera* (Less.) DC.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
BPF	Boas práticas de fabricação
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia gasosa
CIATs	Centros de Informação e Assistência Toxicológica
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
MF	Medicamento fitoterápico
NOTIVISA	Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
Rf	Fator de retenção
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Toxico-farmacológicas
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UV	Ultravioleta
Vis	Visível

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018.....	27
Tabela 2.	Espécies vegetais referidas em estudos etnobotânicos para uso em doenças do aparelho digestivo inclusas em compêndios oficiais nacionais.....	53
Tabela 3.	Farmácias de São Luís, Maranhão, inventariadas quanto aos documentos obrigatórios para o funcionamento da RDC nº 44/2009 da ANVISA.....	70
Tabela 4.	Orientação dada na aquisição dos produtos de origem vegetal nas farmácias selecionadas, São Luís, Maranhão, 2018.....	71
Tabela 5.	Conhecimento referido pelos entrevistados nas farmácias selecionadas, em relação à legislação sanitária dos produtos de origem vegetal, São Luís, Maranhão, 2018.....	71
Tabela 6.	Principais espécies vegetais comercializadas para tratamento de doenças do aparelho digestivo nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados, São Luís, Maranhão, 2018.....	72
Tabela 7.	Avaliação da rotulagem de amostras comerciais de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) comercializadas para tratamento de doenças do aparelho digestivo nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados, São Luís, Maranhão, 2018.....	73
Tabela 8.	Avaliação macroscópicas (cor, tamanho e homogeneidade) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.....	76
Tabela 9.	Avaliação microbiológica das amostras comerciais de cápsula de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) dos estabelecimentos farmacêuticos de São Luís, Maranhão, 2018.....	77
Tabela 10.	Peso médio e rotulado das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.....	78
Tabela 11.	Parâmetros físico-químicos (índice de espuma, teor de água e cinzas totais) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.....	79

Tabela 12.	Teor de polifenóis (mgGA)/g e teor de flavonoides (mgQE)/g das amostras de cápsulas de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.....	80
Tabela 13.	Avaliação qualitativos e semiquantitativos dos constituintes químicos das soluções hidoalcoólicas obtidas de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) por maceração com hidromódulo 1:10, nos estabelecimentos farmacêuticos de São Luís, Maranhão, 2018.....	81
Tabela 14.	Valores de R _f de substâncias obtido por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroalcoólicos obtidos das amostras de cápsulas de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas estabelecimentos F1, F6, F8 de São Luis, estado do Maranhão.....	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Percentual dos entrevistados por ocupação nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados, São Luís, Maranhão, 2018.....	69
Figura 2.	Forma de aquisição dos produtos de origem vegetal pelos clientes nas farmácias, São Luís, Maranhão, 2018.....	70
Figura 3.	Folheto informativo sobre as formas de utilizações dos medicamentos, disponibilizados nas farmácias F1 e F8, São Luis, Maranhão, 2018.....	74
Figura 4.	Folheto informativo disponibilizado para distribuição ao público na farmácia codificada como F1 em São Luís, Maranhão, 2018.....	75
Figura 5.	Material estranho em amostra de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) no estabelecimento F1, São Luís, Maranhão, 2018.	76

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
--------------------------	-----------

2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Doenças do aparelho digestivo.....	20
2.2 Estudos etnobotânicos nacionais de plantas utilizadas no sistema digestivo	22
2.3 Espécies vegetais referidas em estudos etnobotânicos para uso em doenças do aparelho digestivo inclusas em compêndios oficiais nacionais.....	51
2.4 Toxicidade de espécies vegetais.....	54
2.4.1 Toxicidade de espécies vegetais utilizadas para doenças do aparelho digestivo referidas em estudo etnobotânicos.....	57
2.4.2 Toxicidade de espécies vegetais utilizadas para o tratamento de doenças do aparelho digestivo referidas em estudos etnobotânicos inclusas nos compêndios oficiais nacionais.....	59
3 OBJETIVOS	63
3.1 Objetivo geral.....	63
3.2 Objetivos específicos	63
4 METODOLOGIA	64
4.1 Área de estudo	64
4.2 Tipo de estudo	64
4.3 Avaliação da qualidade dos produtos naturais comercializados nas farmácias de São Luís, Maranhão.....	65
4.3.1 Condições de comercialização	65
4.3.2 Aquisição do material vegetal.....	65
4.3.3 Análise da rotulagem das amostras comerciais selecionadas	66
4.3.4 Determinação do peso médio.....	66
4.4 Determinação dos parâmetros de qualidade das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa).....	66
4.4.1 Análise macroscópica.....	66
4.5 Análises químicas e físico-químicas.....	67
4.5.1 Determinação de água	67
4.5.2 Determinação de espuma.....	67
4.5.3 Determinação de cinzas	68
4.5.4 Caracterização química	68
4.6 Análises microbiológicas.....	69
4.7 Análises estatísticas	69
5 RESULTADOS	69
5.1 Condições de comercialização.....	69
5.2 Qualidade das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa)	75

5.2.1 Características macroscópicas das amostras de cápsulas de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa)	75
5.2.2 Características microbiológicas das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa).....	76
5.3 Características químicas e físico-químicas das amostras de cápsulas de extrato <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa).....	78
5.3.1 Teor de flavonoides e polifenóis das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa)	79
5.3.2 Perfil fitoquímico das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa)	79
5.3.3 Cromatogramas das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja) e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (Espinheira-santa) ...	82
6 DISCUSSÃO	82
7 CONCLUSÃO	95
REFERÊNCIAS	97
APÊNDICE A- ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DROGAS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS EMPREGADOS EM DOENÇAS DO APARELHO DIGESTIVO EM SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL.	118
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	120
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO CEP.....	121

1 INTRODUÇÃO

A utilização popular de plantas para fins medicinais e seus produtos derivados está em plena ascensão na atualidade incentivada por diversos fatores, com destaque ao legado cultural, difícil acesso aos serviços de saúde, tendência à automedicação, modismo e, ainda, ampla divulgação errônea da ausência de efeitos colaterais e contraindicação. (SOUZA MARIA et al., 2013). Espécies vegetais, na forma de droga vegetal, planta medicinal *in natura*, produto tradicional fitoterápico e/ou fitoterápico, representam a base terapêutica e muitas vezes, são o primeiro e/ou único recurso terapêutico de grande parte da população mundial (ALVES, 2013, SANTOS et al., 2016).

A planta medicinal é definida como a espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos. Droga vegetal representa planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. Os fitoterápicos são obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia seja baseada em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade. No Brasil, a legislação de fitoterápicos industrializados, diferencia dois tipos de fitoterápicos, o medicamento fitoterápico e os produtos tradicionais fitoterápicos que são os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização; não podendo ser empregados em doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves; além de não poder conter matérias-primas em concentração de risco tóxico conhecido e não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica (BRASIL, 2014a).

Incontestavelmente, a legislação brasileira tem avançado muito com a publicação de determinações normativas para garantir os critérios de segurança e eficácia dos produtos naturais de origem vegetais notificados ou registrados; o que isoladamente não é eficaz, exigindo, em paralelo, ações efetivas da Farmacovigilância (GONÇALVES, 2016).

A Farmacovigilância é definida como a ciência destinada à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (WHO, 2003). Segundo Leal; Tellis (2015), a Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil é, ainda, muito incipiente, corroborado por pesquisas que

têm evidenciado uma grande diferença no número de notificações das mesmas quando comparadas às dos medicamentos convencionais.

Assim, é evidenciada a necessidade de estudos em Farmacovigilância para avaliar a qualidade das amostras comercializadas como plantas medicinais e seus produtos derivados, visando minimizar a ocorrência de efeitos adversos e queixas técnicas que possam prejudicar o tratamento; na perspectiva real de garantia do uso de produtos de origem vegetal, como recurso terapêutico, de forma racional e segura (BRITO, 2015; OLIVEIRA; LEHN, 2015).

Na avaliação da tendência de uso terapêutico de plantas na sociedade contemporânea, é constatado que por desconhecimento e/ou divulgação errônea das vantagens, benefícios e propriedades atribuídas a essa prática, têm sido lançados no mercado produtos ditos medicinais de origem vegetal sem a garantia efetiva da recuperação e/ou preservação da saúde do usuário, isso ocorre devido à falta de estudos científicos de comprovação da eficácia, espectro toxicológico e garantia de qualidade da produção de tais preparações; expondo, assim, a população a riscos e perigos (MUSSI – DIAS et al., 2012 ; PEREIRA et al., 2012; DIAS et al., 2013).

A constatação da ascensão do mercado nacional de plantas e produtos derivados para fins terapêuticos se torna preocupante relacionado aos problemas referentes à autenticidade, pureza e integridade das matérias-primas vegetais que contribuem para produto natural de má qualidade. Pesquisas realizadas no Brasil demonstram que a comercialização dos produtos à base de plantas para fins medicinais é feita com condições inadequadas em vários centros urbanos (CARVALHO et al., 2004; MELO et al., 2004; ZARONI et al., 2004; ZUIN et al., 2004; TOBIAS et al., 2007). Realidade também constatada no estado do Maranhão como comprovam estudos realizados pelo Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão (FREITAS JÚNIOR, 2012; GODINHO, 2014; BRITO, 2015; GONÇALVES, 2016, NEIVA et al., 2016; BATALHA, 2017).

Na análise do mercado de produtos naturais comercializados para fins medicinais, um dos problemas mais frequentes na qualidade dos produtos de origem vegetais está relacionado com as condições inadequadas de armazenamento durante a comercialização, expondo o material a poeira, calor, umidade, insetos, roedores e microrganismos (VERDI et al., 2013). A contaminação por bactérias e fungos pode levar a destruição e/ou alteração dos princípios ativos e/ou ocasionar a produção de substâncias tóxicas, como as aflatoxinas, micotoxinas produzidas por várias espécies de fungos (OLIVEIRA et al., 1991). Assim, é necessário

assegurar a qualidade dos produtos que são disponibilizados à população, independentes do local de venda. Neste sentido estudos locais, tem demonstrado que a comercialização em farmácias e drogarias, sob a responsabilidade técnica do farmacêutico, não assegura produtos sem desvios de qualidade (GODINHO, 2014; BRITO et al., 2016; GONÇALVES, 2016, NEIVA et al., 2016, BATALHA JUNIOR, 2017).

Na avaliação da comercialização de plantas e produtos derivados para fins terapêuticos, estudos evidenciam que o uso é decorrente, predominantemente, pela prática da automedicação, com emprego de material vegetal sem estudos de validação, principalmente dos parâmetros de segurança, o que pode induzir problemas graves para saúde da população (CAPASSO et al., 2000; VEIGA-JUNIOR, 2008).

Dentro desse contexto, merece destaque a automedicação por plantas e produtos derivados para os distúrbios do aparelho digestivo, principalmente na fase inicial, onde os sintomas tendem a serem menosprezados pelos pacientes, o que favorece a automedicação, sendo constatado que dentre os medicamentos mais utilizados na automedicação, 60% são para o aparelho digestivo; o que certamente representa riscos (SANTOS JUNIOR, 2006; OLIVEIRA, 2009; MIRANDA; VIEIRA, 2014; ARAÚJO et al., 2015).

Na análise desse perfil de automedicação tem sido evidenciado que são utilizadas principalmente preparações caseiras a base de plantas de uso popular, facilmente disponibilizadas para livre aquisição tanto no comércio informal como em estabelecimentos comerciais como farmácias, drogarias e lojas de produtos naturais; sem garantia da qualidade do material vegetal (MIRANDA; VIEIRA, 2014; GONÇALVES, 2016).

Diante do exposto, considerando que várias plantas e suas preparações derivadas têm sido amplamente empregadas popularmente em distúrbios do aparelho digestivo sem certificação; este trabalho visa avaliar as condições de comercialização e a qualidade de drogas vegetais e preparações fitoterápicas para tais distúrbios disponibilizadas em farmácias no município de São Luís, Maranhão.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças do aparelho digestivo

O aparelho digestivo é responsável pela ingestão, digestão e absorção dos nutrientes e pela eliminação dos produtos residuais da digestão; abrangendo o trato digestivo, o tubo contínuo que se inicia na boca e termina no ânus, e os órgãos acessórios (DANGELO; FATTINI, 2011). Smeltzer; Bare (2002) ressaltam que esses órgãos acessórios (fígado, vesícula biliar e pâncreas) auxiliam no processo digestivo, mas não fazem parte do canal alimentar.

As doenças do aparelho digestivo têm etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, além da microbiota intestinal e resposta imune dos pacientes (BURGOS, 2008); frequentemente apresentando 01 (uma) ou mais das 04 (quatro) classes comuns de sinais e sintomas: dor abdominal ou torácica; ingestão alterada de alimentos (náuseas, vômitos, disfagia, odinofagia ou anorexia); alterações do intestino (diarreia ou constipação); e sangramento do trato gastrointestinal, ocorrendo sem aviso prévio ou precedido por uma ou mais dos distúrbios anteriores (HUNT et al., 2013).

Entre as doenças que mais acomete o sistema digestivo, a gastrite merece destaque, sendo uma inflamação que ocorre na parede do estômago, podendo ser aguda ou crônica; geralmente associada contaminação pela bactéria *Helicobacter pylori* ou através de uma alimentação inadequada (LIMA et al., 2011). Segundo Félix et. al., (2014) a gastrite está associada a maus hábitos alimentares como jejuns prolongados ou refeições muito rápidas, além do abuso de alimentos irritantes, a exemplo, café, chocolate e coca-cola; que contribuem para o agravamento da doença podendo estar diretamente envolvidos no aumento e evolução da gastrite.

Atualmente cerca de metade da população mundial está infectado pelo *H. pylori* (PELETEIRO et al., 2014; ATKINSON; BRADEN, 2016), com prevalência de um terço da população no norte da Europa e América do Norte e de 50% na América do Sul, Ásia e sul da Europa (EUSEBI et al., 2014). A prevalência da infecção aumenta conforme o baixo nível socioeconômico (EUSEBI et al., 2014), outros fatores como falta de saneamento básico, acesso à água potável, higiene básica e superpopulação também podem estar associados à infecção (SIQUEIRA et al., 2007).

A constipação é outro distúrbio no trato gastrointestinal, que pode resultar em fezes pouco frequentes, dificuldade na passagem das fezes com dor e rigidez. A constipação aguda

pode causar o fechamento do intestino, o que pode até exigir cirurgia (BENNINGA et al., 2005). A patogênese é multifatorial, com foco na predisposição genética, *status* socioeconômico, baixo consumo de fibras, falta de ingestão adequada de fluidos, falta de mobilidade, distúrbios no equilíbrio hormonal, efeitos colaterais de medicamentos ou anatomia do corpo; representando um problema gastrointestinal comum, repercutindo em gastos excessivos, com prevalência estimada de 1% a 80%, em todo o mundo (SANCHEZ; BERCIK, 2011). Na população adulta, a prevalência média é estimada em 16%, com prevalência de 33,5% atribuída aos adultos com idade entre 60 e 110 anos; estando correlacionada com a qualidade de vida do paciente (WGO, 2010). Estudos epidemiológicos revelaram que a alta prevalência de constipação crônica está associada à progressão da idade (MUGIE et al., 2011; CHU et al., 2014).

A Dispepsia é outro distúrbio da digestão caracterizado por um conjunto de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal superior, como dor, queimação ou desconforto na região superior do abdômen, que pode estar associado à saciedade precoce, empachamento pós-prandial, náuseas, vômitos, timpanismo, sensação de distensão abdominal, cujo aparecimento ou piora pode ou não estar relacionado à alimentação ou ao estresse (TACK; LEE, 2005; DROSSMAN, 2006; TACK et al., 2006). É responsável por uma grande porcentagem de consultas clínicas de gastroenterologia e sua prevalência pode chegar a 15,7% na população geral (SHAIB et al., 2004; ARO et al., 2009). Apesar de ter prognóstico favorável, a dispepsia pode prejudicar a qualidade de vida, sobrecarregando os recursos de saúde, pois os pacientes com esse distúrbio tendem mais frequentemente, a prática automedicação para o alívio dos sintomas, o que pode representar sério problema de saúde pública (YAMAWAKI et al., 2014).

A diarreia é um problema do sistema digestivo que pode ser caracterizada pelo aumento do número de evacuações para um determinado indivíduo, com fezes aquosas ou de consistência diminuída, com ocorrência de pelo menos três destes episódios diários, com a possibilidade da presença de muco e/ou sangue. Náuseas, vômitos, febre ou dor abdominal eventualmente são sintomas associados. Possui duração entre 2 a 14 dias, geralmente de caráter autolimitado (UNICEF/WHO, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A cada ano são registrados dois bilhões de casos de diarreia em todo o mundo, contribuindo significativamente para a morbimortalidade da população. Em crianças menores de 5 (cinco) anos de idade, permanece junto à pneumonia e à malária entre as principais

causas de morte, representando quase um terço de todos os óbitos globais da infância. Isoladamente, corresponde à quarta causa (8% dos casos), ficando atrás apenas de complicações do parto prematuro (18%), pneumonia (16%) e eventos intraparto (12%) (UNICEF/WHO, 2017).

Para o tratamento farmacológico das patologias mais frequentes do aparelho digestivo são utilizadas várias classes de fármacos na tentativa de melhorar a homeostasia do sistema. Antiácidos podem aliviar os sintomas de úlcera péptica e podem ser utilizados também utilizados na dispepsia funcional (BMA, 2007; WHO, 2008). Os medicamentos antissecretores reduzem a secreção de ácido gástrico bloqueando os receptores de histamina H₂ (ranitidina), inibindo a bomba de prótons (omeprazol) ou por ação direta nas células parietais (misoprostol) (WHO, 2008).

A erradicação de *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera péptica secundária ao microrganismo está baseada na combinação de antimicrobianos e antissecretores (BMA, 2007; WHO, 2008). Antieméticos são usados no desconforto abdominal com ânsia de vômito, utilizando como fármacos metoclopramida e dimenidrinato. Laxativos são empregados para carrear líquido ao lúmen intestinal, aumentar volume e amolecimento do bolo fecal e estimular peristaltismo intestinal (WRIGHT; JALAN, 2007).

Para auxiliar o tratamento farmacológico, grande parte da população usa plantas e seus produtos derivados estimulados pelo conhecimento popular, associado ao difícil acesso aos serviços de saúde, tendência à automedicação, modismo e, ainda, ampla divulgação errônea da ausência de efeitos colaterais e contraindicação, alicerçado no mito de “se natural, não faz mal”. Nessa prática há muitas crendices, com pouco conhecimento sobre os verdadeiros efeitos dessas substâncias no organismo humano, ignorando o fato de que mesmo sendo naturais são substâncias químicas e, como tais, é necessária cautela em seu uso, desde a escolha da planta e a parte utilizada, até o modo de preparação (OLIVEIRA BARBOSA, 2017).

2.2 Estudos etnobotânicos nacionais de plantas utilizadas no sistema digestivo

A pesquisa etnobotânica, com ênfase nos estudos etnofarmacológicos, pode subsidiar a Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos de origem vegetal para o tratamento das afecções do sistema digestivo (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006). Segundo a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

(PNPMF), as plantas medicinais são consideradas estratégicas para o fortalecimento da agricultura familiar, geração de emprego e renda, uso sustentável da biodiversidade brasileira, avanço tecnológico e melhoria da atenção à saúde da população brasileira (BRASIL, 2006).

Doenças do sistema digestivo constituem uma preocupação importante para os profissionais de saúde, já que geralmente são difíceis de tratamento e prevenção em função da falta de acesso de grande parte da população aos recursos diagnósticos e multiplicidade de fatores causais. Nesse sentido, a P & D de produtos de origem vegetal pode representar fonte quase inesgotável de substâncias ativas para o tratamento de várias patologias digestivas (BUCCIARELLI et al., 2017).

Nesse sentido, o Brasil tem desenvolvido diversos estudos na área, na perspectiva de utilizar a pesquisa etnobotânica como ferramenta para seleção de plantas de uso popular para continuidade dos estudos de validação para uso em doenças do aparelho digestivo, bem como para subsidiar as ações de farmacovigilância em fitoterapia devido à constatação pelos dados etnobotânicos do uso de material inadequado para fins terapêuticos.

Para fundamentar o referencial teórico desse estudo foi realizada uma revisão dos estudos na área nas bases de dados eletrônicos, incluindo MEDLINE (via PubMed), Scopus, e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando como descritores “etnobotânica”, “etnofarmacologia”, “uso popular”, “doenças do aparelho digestivo”, “Brasil” e “plantas medicinais” (em português e inglês), abrangendo o período de 2008 a 2018, possibilitando identificar as principais espécies vegetais utilizadas para o tratamento de doenças digestivas pela população (Tabela 1).

Na análise da tabela 1 evidenciaram-se diversas espécies vegetais empregadas nas doenças do aparelho digestivo, indicando que *Anacardium occidentale* L (nome vernacular: caju) e *Lippia alba* (Mill) N. E. Brown (nome vernacular: erva-cidreira) como as espécies mais utilizadas.

Anacardium occidentale L. usada tanto na indústria farmacêutica (HANI et al., 2015; PITOMBEIRA et al., 2015) como na indústria alimentar (PORTO; CRISTIANINI, 2014) possui propriedades farmacológicas já descritas na literatura, como atividade cicatrizante (SCHIRATO et al., 2006), antibacteriana (QUELEMES et al., 2013), gastroprotetora (CARVALHO et al., 2015) e antidiarreica (ARAÚJO et al., 2015).

Estudo *in vivo* comprova que as folhas possui efeito gastroprotetor contra lesões gástricas induzidas por naproxeno em ratos, efeito relacionado ao aumento da produção de

muco no estômago e a diminuição na produção de radicais livres e na peroxidação lipídica; sugerindo a sua possível utilização como uma nova estratégia para tratamento ou prevenção de lesões gastrointestinais induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais (CARVALHO et al., 2015).

Estudo de Araújo et al. (2015) comprova que *Anacardium occidentale* L. apresenta, ainda, atividade farmacológica inibindo a diarreia aguda, inflamatória e secretora em modelos animais; justificando seu uso tradicional no tratamento da diarreia principalmente no nordeste do Brasil. Os autores sugeriram que a atividade antidiarreica pode ser explicada pela capacidade em inibir a motilidade gastrointestinal e, assim, reduzir a acumulação de fluido intestinal e a secreção de íons cloreto e de água no lúmen intestinal.

Estudos desenvolvidos com *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. evidenciam ações antiespasmódica, antipirética, sedativa (BANDEIRA, 2016), enemagoga, analgésica (TAVARES et al., 2005), anti-inflamatória e diaforética (AGUIAR et al., 2008); atribuindo tais propriedades aos seus princípios ativos, dentre eles o óleo essencial (GEROMINI et al., 2012).

Quanto às doenças associadas ao sistema trato gastrointestinal, em estudos realizados por Pinto; Amorozo; Furlan (2006), Pilla; Amorozo; Furlan; Rezende (2006), Heizmann; Barro (2007), Macedo; Oshiiwa; Guarido (2007), Teixeira (2009), Albertasse; Thomaz; Andrade (2010), Cartaxo et al. (2010), Oliveira; Barros; Moita Neto (2010), Feijó et al. (2013), Biesk et al. (2015), Santana et al. (2016), Griz et al. (2017) e Zank et al. (2017) foi constatado que a erva-cidreira foi referida pelos entrevistados com a finalidade de solucionar problemas de diarreia, má digestão, disenteria, dor de estômago, dor de barriga, náuseas, indigestão, distúrbios estomacais e como carminativo. No entanto, apesar desse amplo uso popular, nos estudos inventariados nesse referencial teórico, não foi evidenciados pesquisas que comprovem a eficácia de *Lippia alba* na resolubilidade dos problemas referidos.

A análise dos dados da tabela 1 evidencia que diarreia é referida como a patologia que mais afeta o sistema digestivo. As espécies mais citadas para o tratamento desse distúrbio foram *Psidium guajava* var *pomifera* L. e *Mentha x piperita* L.

As folhas de *Psidium guajava* var. *pomifera* L. (nome vernacular: goiaba) são tradicionalmente utilizadas para o tratamento de diarreia, disenteria, gastroenterite, dores estomacais e indigestão (VENDRUSCOLO et al., 2005; TÔRRES et al., 2005; GONDIM et al., 2006; AGRA et al., 2007).

Estudo randomizado, duplo cego de Lozoya et al. (2002) desenvolvido com produto comercial QG-5®, a base das folhas de *Psidium guajava*, com concentração padronizada de flavonoides (estimado como quercetina 1 mg/500 mg), administradas a 50 pacientes (20 - 59 anos) a cada 8 h durante 3 dias, comprovou que a utilização das cápsulas de goiaba resultou em redução significativa na duração do dor abdominal na amostra.

Birdi et al. (2010) avaliaram o efeito da solução aquosa extrato das folhas de *Psidium guajava* obtido por extração a quente em parâmetros associados à patogenicidade de doenças infecciosas diarreica, comprovando atividade antibacteriana contra *Shigella flexneri* e *Vibrio cholerae*, com inibição na adesão de *Escherichia coli* enteropatogênica e invasão por *Escherichia coli* enteroinvasiva e *Shigella flexneri*.

Mentha x piperita L, embora seja nativa da Europa, é cultivada em todo mundo, devido ao grande uso na alimentação, em produtos medicamentosos e em cosméticos (ISCAN et al., 2002; GARLET et al., 2007). De acordo com Cassol (2007) *Mentha x piperita* L. é utilizada na prática popular para alívio da atonia digestiva, cólicas, afecções hepáticas, bronquite crônica, como calmante, revitalizante, antidepressivo, antialérgico (LORENZI; MATOS 2006) e estimulante do sistema nervoso (MIMICA et al., 2003).

Vidal et al. (2007) demonstraram atividade anti-giardílica, tanto *in vitro* como *in vivo*, de extrato e frações de *Mentha x piperita* (MALHEIROS, 2014). Extrato alcoólico e óleo essencial possuem atividade antihelmíntica (GIRME et al., 2006; NIKESH et al., 2011; MAGGIORE et al., 2012; MALHEIROS, 2014), exibe atividade contra o número de crescimento bacteriano inclusive *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (TYAGI; MALIK, 2011).

Estudo randomizado, duplo cego desenvolvido com *Mentha x piperita* (nome vernacular: hortelã-pimenta) para avaliação da eficácia, utilizando formulação de óleo de hortelã-pimenta (187 mg) com revestimento entérico (colpermina), em 110 indivíduos (66 homens e 44 mulheres entre 18-70 anos) com sintomas de Síndrome do Intestino Irritável (SII), administrado de 03 (três) a 04 (quatro) vezes/dia, durante 01 (um) mês, comprovou que dos 52 pacientes que tomaram o comprimido de colpermina, 43 (83%) tiveram redução da frequência de fezes, enquanto entre 49 indivíduos com placebo, apenas 16 (32%) apresentaram redução a a frequência das fezes. Melhoria em outros sintomas da SII também foi observada em indivíduos com comprimidos de colpermina em comparação com grupo placebo. Evidenciando, assim, que o óleo essencial de *Mentha x piperita* exibe atividade

contra o número de micróbios inclusive *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (TYAGI; MALIK, 2011).

Estudo de Rawat et al. (2017) alerta que dada a alta morbidade e mortalidade, a diarreia tem sido um dos principais desafios de saúde; reconhecendo que os efeitos adversos de medicamentos químicos, devem estimular a comunidade científica na P & D de espécies vegetais no combate a doença. Alertando que apesar da vasta disponibilidade das plantas tradicionais anti-diarreicas, com relatórios científicos indicando que extratos de plantas mediam seus efeitos anti-diarreicos através de sua ação anti-secretora, agentes anti-peristálticos, efeitos antimicrobianos e anti-espasmódicos; pouca atenção tem sido direcionada para utilização segura e eficaz no uso para o tratamento da diarreia.

Dentre as doenças do aparelho digestivo mais referidas nos estudos inventariados, úlcera gástrica merece destaque dada elevada incidência, ampla distribuição geográfica, alto consumo de medicamentos e grande índice de morbidade podendo evoluir para o câncer de estômago. Esses fatores, associados à escassez de recursos econômicos e a dificuldade de acesso aos produtos sintéticos por grande parte da população mundial, estimulam o uso de plantas como agentes terapêuticos para o tratamento de úlcera gástrica e distúrbios relacionados, como pode ser evidenciado em referem várias espécies vegetais para o tratamento de úlcera gástrica, como: *Aloe vera* (L.) Burm. f. (BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017), *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. (BIESK et al., 2015), *Cordia nodosa* Lam. (BIESK et al., 2015), *Egletes viscosa* (L.) Less. (CARTAXO et al., 2010), *Hancornia speciosa* Gomes (RIBEIRO et al., 2017), *Hevea microphylla* Ule, *Indigofera suffruticosa* Mill., *Jatropha weddelliana* Baill. (BIESK et al., 2015), *Myracrodruon urundeuva* Allemão (RIBEIRO et al., 2017), *Nasturtium officinale* W.T. Aiton, *Pachira aquatica* Aubl., *Portulaca pilosa* L (BIESK et al., 2015), *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (BIESK et al., 2015; SANTANA et al., 2016), *Trema micrantha* (L.) Blume Grandiuv, *Uncaria guianensis* (Aubl.) J.F. Gmel. (BIESK et al., 2015) e *Vochysia rufa* (Spreng.) Mart. (RIBEIRO et al., 2017).

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018.

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Cólicas	Amaranthaceae	<i>Alternanthera brasiliana</i> (L.) Kuntze	terramicina	NI	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016
	Amaryllidaceae	<i>Allium sativum</i> L.	alho	fruto	CARTAXO et al., 2010; SANTANA et al., 2016
	Anacardiaceae	<i>Anacardium occidentale</i> L.	caju	fruto, casca do caule, folha e raiz	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
		<i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão	aroeira	fruto, folha, raiz e casca	RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
	Apiaceae	<i>Coriandrum sativum</i> L.	coentro	NI	BIESKI et al., 2015
	Apocynaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	erva doce	semente, folha e planta inteira	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; GRIZ et al., 2017
	Asteraceae	<i>Gymnanthemum cf. amygdalinum</i> (Del) Sch. Bip. ex Walp	boldo africano	NI	SANTANA et al., 2016
	Caricaceae	<i>Carica papaya</i> L.	mamão	fruto	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016
	Gentianaceae	<i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Bip. ex Walp .	caferana	NI	BIESKI et al., 2015
	Lamiaceae	<i>Mentha pulegium</i> L.	poejo	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Mentha spicata</i> L.	hortelã verde	folha	PEDROLLO et al., 2016

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Cólicas	Lamiaceae	<i>Mentha x piperita</i> L.	hortelã pimenta	folha	BIESK et al., 2015; GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
	Liliaceae	<i>Allium cepa</i> L.	cebola branca	folha flor	CARTAXO et al., 2010; SANTANA et al., 2016
	Rutaceae	<i>Ruta graveolens</i> L.	arruda	folha	BIESKI et al., 2015, REIS et al., 2017
	Verbenaceae	<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	erva-cidreira	folha semente	CARTAXO et al., 2010; BIESK et al 2015; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
	Violaceae	<i>Hybanthus calceolaria</i> (L.) Oken	papaconha	raiz	BIESKI et al., 2015 SARAIVA et al., 2015; SANTANA et al 2016
Constipação	Alismataceae	<i>Echinodorus horizontalis</i> Rataj	taioba	NI	BIESKI et al., 2015
	Apiaceae	<i>Foeniculum vulgare</i>	mil funcho	NI	BIESKI et al., 2015
	Apocynaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	erva doce	semente, folha e planta inteira	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; GRIZ et al., 2017
		<i>Mandevilla velame</i> (A.St.-Hil.) Pichon	velame-branco	folha raiz	RIBEIRO et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Constipação	Asteraceae	<i>Erechtites hieraciifolius</i> (L) Raf. Ex DC.	serralha	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Matricaria chamomilla</i> L.	camomila	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Lepidaploa remotiflora</i> (Rich.) H.Rob	balaio de velho	folha, casca e raiz	SARAIVA et al., 2015
		<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	carqueja	NI	BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
	Boraginaceae	<i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	sálvia	NI	SANTANA et al., 2016
	Caesalpiniaceae	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	copaiba	folha, casca e resina	BIESKI et al., 2015; SARAIVA et al., 2015
	Caricaceae	<i>Carica papaya</i> L.	mamão	fruto	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016
	Fabaceae	<i>Tephrosia cf. purpurea</i> L.	timbó	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Hymenaea courbaril</i> L.	jatobá	casca	SARAIVA et al., 2015; BIESKI et al 2015
		<i>Zornia diphylla</i> (L.) Pers.	carrapicho	NI	SANTANA et al., 2016
		<i>Cassia angustifolia</i> Vahl	sene	folha	GRIZ et al., 2017
	Lamiaceae	<i>Mentha pulegium</i> L.	poejo	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	boldo brasileiro	folha	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Constipação	Liliaceae	<i>Allium cepa</i> L.	cebola branca	folha flor	CARTAXO et al., 2010; SANTANA et al., 2016
	Rosaceae	<i>Rosa alba</i> L.	rosa-branca	NI	BIESKI et al., 2015
	Rutaceae	<i>Ruta graveolens</i> L.	arruda	folha	BIESKI et al., 2015; REIS et al., 2017
	Sapotaceae	<i>Sideroxylon obtusifolium</i> (Roem. & Schult.) T.D. Penn.	quixaba	casca	RIBEIRO et al., 2014
	Violaceae	<i>Hybanthus calceolaria</i> L. Oken	papaconha	raiz	BIESKI et al., 2015; SARAIVA et al., 2015; SANTANA et al 2016
Diarreia	Acanthaceae	<i>Spondias cytherea</i> Sonn.	cajá-manga	folha, frutos e casca	CARTAXO et al., 2010
	Amaranthaceae	<i>Alternanthera brasiliana</i> (L.) Kuntze	terramicina	NI	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016
	Anacardiaceae	<i>Spondias mombin</i> L.	cajazinho	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Spondias tuberosa</i>	umbuzeiro	raiz	SARAIVA et al., 2015
		<i>Mangifera indica</i> L.	manga-comum	fruto, folha	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Anacardium occidentale</i> L.	caju	fruto casca do caule folha e raiz	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
		<i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão	aroeira	fruto, folha, raiz e casca	RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Diarreia	Apocynaceae	<i>Aspidosperma spruceanum</i> Benth. ex Müll.Arg.	quina-da-mata canela-de-ema canela-de-velho	casca	RIBEIRO et al., 2017
	Arecaceae	<i>Syagrus oleracea</i> Mart. Becc.	gueroba	haste	BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al 2017
	Asteraceae	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	artemísia	NI	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Matricaria chamomilla</i> L.	camomila	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Artemisia absinthium</i> L.	losna	folha	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; TRIBESS et al., 2015
		<i>Egletes viscosa</i> (L.) Less.	marcela	NI	CARTAXO et al., 2010
		<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC	marcela-do-campo	NI	BIESKI et al., 2015
	Bignoniaceae	<i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) B. Verl.	crajiru	NI	BIESKI et al., 2015
	Caricaceae	<i>Carica papaya</i> L.	mamão	fruto	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016
	Chrysobalanaceae	<i>Licania rigida</i> Benth.	oiticica	casca do caule	CARTAXO et al., 2010
	Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i> Thunb.	caqui	folha	TRIBESS et al., 2015
	Euphorbiaceae	<i>Manihot esculenta</i> Crantz	mandioca	fruto	SANTANA et al., 2016
		<i>Argyrophylloides Croton</i> Müll Arg.	caçatinga	raiz	SARAIVA et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Diarreia	Euphorbiaceae	<i>Croton conduplicatus</i> Baill.	quebra faca	casca do caule e folha	CARTAXO et al., 2010
	Fabaceae	<i>Zornia diphylla</i> (L.) Pers.	carrapicho	NI	SANTANA et al., 2016
	Lamiaceae	<i>Mentha pulegium</i> L.	poejo	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Mentha crispa</i> L.	hortelã-míuda	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Leonurus japonicus</i> Houtt. Rubim,	macaé	folha	BIESKI et al., 2015; TRIBESS et al 2015
		<i>Mentha x piperita</i> L.	hortelã pimenta	folha	BIESK et al., 2015; GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
	Lauráceas	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	canela	NI	BIESKI et al., 2015
	Lecythidaceae	<i>Bertholletia excelsa</i> Bonpl. ex Spreng.	castanha-do-brasil	NI	BIESKI et al., 2015
	Lythraceae	<i>Punica granatum</i> L.	romã	fruto	TRIBESS et al., 2015; BIESKI et al., 2015
	Malpighiaceae	<i>Byrsonima arthropoda</i> A.Juss.	murici	NI	BIESKI et al., 2015
	Malvaceae	<i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench	quiabo	NI	BIESKI et al., 2015
	Myrtaceae	<i>Eugenia uniflora</i> L.	pitanga	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Plinia peruviana</i> (Poir.) Govaerts	jabuticaba	fruta, folha	TRIBESS et al., 2015
		<i>Psidium cattleianum</i> Sabine	araçá	broto	TRIBESS et al., 2015; BIESKI et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Diarreia	Myrtaceae	<i>Psidium guajava</i> L. var <i>pomifera</i>	goiaba	broto, casca, fruto e folha	CARTAXO et al., 2010; TRIBESS et al., 2015; BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017; REIS et al., 2017
		<i>Psidium myrsinites</i> DC	araça	fruto, folha e casca do caule	RIBEIRO et al., 2014; SOUZA et al., 2014
	Rhamnaceae	<i>Ampelozizyphus amazonicus</i> Ducke	saracuramirá	raiz, casca do caule	PEDROLLO et al., 2016; BIESKI et al., 2015
	Rosaceae	<i>Amburana cearensis</i> (Allemão) A.C. Sm.	cerejeira	casca do tronco	BIESKI et al., 2015; REIS et al., 2017
	Rubiaceae	<i>Uncaria guianensis</i> (Aubl.) J.F. Gmel.	unha-de-gato	NI	BIESKI et al., 2015
	Rutaceae	<i>Zanthoxylum gardneri</i> Engl.	quebra faca	casca	RIBEIRO et al., 2014
		<i>Ruta graveolens</i> L.	arruda	folha	BIESKI et al., 2015 ; REIS et al., 2017
	Santalaceae	<i>Clarisia ilicifolia</i> (Spreng.) Lanj. & Rossberg	cancorosa	NI	BIESKI et al., 2015
	Simaroubaceae	<i>Quassia amara</i> L.	quina	NI	BIESKI et al., 2015
	Urticaceae	<i>Pilea microphylla</i> (L.) Liebm.	brilhantina	NI	BIESKI et al., 2015
	Verbenaceae	<i>Lantana trifolia</i> L.	cambarazinho	NI	BIESKI et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Diarreia	Verbenaceae	<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	erva-cidreira	folha, semente	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al 2015; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
	Violaceae	<i>Hybanthus calceolaria</i> (L.) Oken	papaconha	raiz	BIESKI et al., 2015 SARAIVA et al., 2015; SANTANA et al 2016
	Vochysiaceae	<i>Vochysia rufa</i> Mart.	pau-doce	casca, folha	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Qualea multiflora</i> Mart.	pau-de-terra-da-folha-larga	NI	SARAIVA et al., 2015
	Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	babosa	NI	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
Disenteria	Acanthaceae	<i>Astronium fraxinifolium</i> Schott ex Spreng.	goncalo-alves	folha	CARTAXO et al., 2010
		<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	aroeira vermelha	NI	SANTANA et al., 2016
	Anacardiaceae	<i>Anacardium occidentale</i> L.	caju	fruto, casca do caule, folha e raiz	BIESKI et al., 2015, PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
	Apocynaceae	<i>Aspidosperma excelsum</i> Benth.	carapanaúba	casca do caule	PEDROLLO et al., 2016

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Disenteria	Arecaceae	<i>Cocos nucifera</i> L.	coco	fruto	SANTANA et al., 2016
	Asteraceae	<i>Egletes viscosa</i> (L.) Less.	marcela	NI	CARTAXO et al., 2010
	Chrysobalanaceae	<i>Licania rigida</i> Benth.	oiticica	casca do caule	CARTAXO et al., 2010
	Euphorbiaceae	<i>Croton blanchetianus</i> Mull. Arg	marmeleiro	casca	SOUZA et al., 2014
	Iridaceae	<i>Eleutherine bulbosa</i> (Mill.) Urb.	marupá	raiz	PEDROLLO et al., 2016
	Lamiaceae	<i>Mentha crispa</i> L.	hortelã-míuda	NI	BIESKI et al., 2015
	Myrtaceae	<i>Psidium guajava</i> L. var pomifera	goiaba	broto, casca, fruto, folha	CARTAXO et al., 2010; TRIBESS et al., 2015; BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017; REIS et al., 2017
		<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	azeitona roxa	casca do caule	PEDROLLO et al., 2016
		<i>Syzygium malaccense</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	jambo vermelho	folha	PEDROLLO et al., 2016
	Rutaceae	<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck	limão	NI	BIESKI et al., 2015
Gastrite	Alismataceae	<i>Echinodorus scaber</i> Rataj	chapéu-de- couro	folha, caule e raiz	RIBEIRO et al., 2017
	Amaranthaceae	<i>Alternanthera ramosissima</i> (Mart.) Chodat & Hassl.	ampicilina	folha	RIBEIRO et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Gastrite	Anacardiaceae	<i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão	aroeira	fruto, folha, raiz e casca	RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
		<i>Centhatherum punctatum</i> Cass.	agoniada	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Himatanthus sucuba</i> (Spruce ex Müll. Arg.) Woodson	sucuba	NI	BIESKI et al., 2015
	Apocynaceae	<i>Hancornia speciosa</i> Gomes	mangava-mansa	casca, folha, fruto e látex	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel	janaguba	latex, casca do caule, folha	SOUZA et al., 2014; RIBEIRO et al., 2014; PEDROLLO et al., 2016; ZANK et al., 2017
	Araceae	<i>Philodendron imbe</i> Schott ex Kunth	folha-de-carne, folha-da-fonte	folha raiz	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Bactris setosa</i> Mart.	tucum	NI	BIESKI et al., 2015
	Arecaceae	<i>Syagrus oleracea</i> (Mart.) Becc.	gueroba	haste	BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
		<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex Spreng.	babaçu	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Aristolochia cymbifera</i> Mart & Zucc.	cipó-milhomem	NI	BIESKI et al., 2015
	Aristolochiaceae	<i>Aristolochia esperanzae</i> Kuntze.	cipó-milhomens milombo, milome, papode-peru	folha, raiz	RIBEIRO et al., 2017; BIESKI et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Gastrite	Asteraceae	<i>Ageratum conyzoides</i> L.	erva-de-bode erva-de-são joão mentrasto	folha	TRIBESS et al., 2015, BIESKI et al., 2015
	Boraginaceae	<i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	sálvia	NI	SANTANA et al., 2016
		<i>Symphytum officinale</i> L.	confrei	NI	BIESKI et al., 2015
	Brassicaceae	<i>Brassica oleracea</i> var. <i>acephala</i> DC.	couve-manteiga	folha	TRIBESS et al., 2015
	Caesalpiniaceae	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	copaiba	folha, casca e resina	BIESKI et al., 2015; SARAIVA et al., 2015
	Celastraceae	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.ex Reissek.	espinheira santa	folha	BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
	Chenopodiaceae	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	erva de santa maria matruz	folha raiz	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
	Euphorbiaceae	<i>Croton urucurana</i> Baill.	sangra-d'água	NI	BIESKI et al., 2015
	Fabaceae	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	soja	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville	barbatimão	NI	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016
	Lamiaceae	<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	tapera-velha	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Plectranthus amboinicus</i> (Lour.) Spreng.	hortelã-folha gorda	NI	BIESKI et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Gastrite	Lamiaceae	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	alecrim	folha, casca	CARTAXO et al., 2010; ZANK et al., 2017; REIS et al., 2017
	Lauraceae	<i>Persea venosa</i> Nees & Mart. ex Nees	pau-andrade	casca	TRIBESS et al., 2015
	Leguminosae-Papilionoideae	<i>Pterodon pubescens</i> Benth.	sucupira branca	NI	BIESKI et al., 2015
	Meliaceae	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss	nim	NI	BIESKI et al., 2015
	Menispermaceae	<i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sandwith	catuaba, catuabinha	casca do caule	PEDROLLO et al., 2016
	Moraceae	<i>Sorocea guilleminiana</i> Gaudich	espinheira santa	NI	BIESKI et al., 2015
	Proteaceae	<i>Roupala montana</i> Aubl.	congonha	folha	SARAIVA et al., 2015
	Rhamnaceae	<i>Ampelozizyphus amazonicus</i> Ducke	saracuramirá	raiz, casca do caule	PEDROLLO et al., 2016; BIESKI et al., 2015
	Rutaceae	<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck	limão	NI	BIESKI et al., 2015
	Solanaceae	<i>Solanum paniculata</i> L.	jurubeba	NI	BIESKI et al., 2015
	Vochysiaceae	<i>Qualea multiflora</i> Mart.	pau-de-terra-da-folha-larga	NI	SARAIVA et al., 2015
	Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	babosa	NI	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
	Zingiberaceae	<i>Curcuma longa</i> L.	açafrão	folha	TRIBESS et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Gastrite	Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	gengibre	NI	BIESKI et al., 2015
	Amaryllidaceae	<i>Allium sativum</i> L.	alho	fruto	CARTAXO et al., 2010; SANTANA et al., 2016
	Anacardiaceae	<i>Mangifera indica</i> L.	manga-comum	fruto e folha	RIBEIRO et al., 2017
	Annonaceae	<i>Annona crotonifolia</i> Mart.	pinha	folha	CARTAXO et al., 2010; GRIZ et al., 2017
	Apocynaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	erva doce	semente, folha, planta inteira	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; GRIZ et al., 2017
		<i>Mandevilla velame</i> (A.St.-Hil.) Pichon	velame-branco	folha, raiz	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Aspidosperma spruceanum</i> Benth. ex Müll.Arg.	quina-da-mata, canela-de-ema, canela-de-velho	casca	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Aspidosperma subincanum</i> Mart. ex A. DC.	guatambu	casca	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Tabernaemontana catharinensis</i> A. DC.	leiteira	raiz	SARAIVA et al., 2015
		<i>Hancornia speciosa</i> Gomes	mangava-mansa	casca, folha, fruto e látex	RIBEIRO et al., 2017
	Araceae	<i>Philodendron imbe</i> Schott ex Kunth	folha-de-carne, folha-da-fonte	folha, raiz	RIBEIRO et al., 2017
Indigestão	Apocynaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	erva doce	semente, folha, planta inteira	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; GRIZ et al., 2017
		<i>Mandevilla velame</i> (A.St.-Hil.) Pichon	velame-branco	folha, raiz	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Aspidosperma spruceanum</i> Benth. ex Müll.Arg.	quina-da-mata, canela-de-ema, canela-de-velho	casca	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Aspidosperma subincanum</i> Mart. ex A. DC.	guatambu	casca	RIBEIRO et al., 2017
		<i>Tabernaemontana catharinensis</i> A. DC.	leiteira	raiz	SARAIVA et al., 2015
		<i>Hancornia speciosa</i> Gomes	mangava-mansa	casca, folha, fruto e látex	RIBEIRO et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Indigestão	Arecaceae	<i>Syagrus oleracea</i> (Mart.) Becc.	gueroba	haste	BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al 2017
		<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex Spreng.	babaçu	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Mauritia flexuosa</i> L.f.	buriti	fruto e raiz	RIBEIRO et al., 2017
	Aristolochiaceae	<i>Aristolochia cymbifera</i> Mart & Zucc.	cipó-milhomem	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Aristolochia esperanzae</i> Kuntze.	cipó-milhomens milombo, milome papode-peru	folha e raiz	RIBEIRO et al., 2017; BIESKI et al., 2015
	Asteraceae	<i>Gymnanthemum cf. amygdalinum</i> (Del) Sch. Bip. ex Walp	boldo africano	NI	SANTANA et al., 2016
		<i>Ageratum conyzoides</i> L.	erva-de-bode erva-de-são joão mentrasto	folha	TRIBESS et al., 2015, BIESKI et al., 2015
		<i>Moquiniastrum cf. polymorphum</i> (Less.) G.	sancho	NI	SANTANA et al., 2016
		<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	carqueja	NI	BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
		<i>Egletes viscosa</i> (L.) Less.	marcela	NI	CARTAXO et al., 2010
		<i>Matricaria chamomilla</i> L.	camomila	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Artemisia absinthium</i> L.	losna	folha	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; TRIBESS et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Indigestão	Caricaceae	<i>Carica papaya</i> L.	mamão	fruto	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016
	Caryocaraceae	<i>Caryocar coriaceum</i> Wittn.	pequi	flor, fruto	RIBEIRO et al., 2014
	Costaceae	<i>Dichorisandra hexandra</i> (Aubl.) Kuntze ex Hand.-Mazz.	cana-de-macaco	NI	BIESKI et al., 2015
	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea</i> sp.	cipó-mil-homens	caule	TRIBESS et al., 2015
	Euphorbiaceae	<i>Argyrophylloides Croton</i> Müll Arg.	caçatinga	raiz	SARAIVA et al., 2015
		<i>Ricinus communis</i> L.	mamona	NI	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016
		<i>Croton heliotropifolius</i> Kunth	velame	casca	SOUZA et al., 2014
		<i>Hymenaea courbaril</i> L.	jatobá	casca	SARAIVA et al., 2015; BIESKI et al., 2015
	Fabaceae	<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link	fedegoso	NI	BIESKI et al., 2015
	Gentianaceae	<i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Bip.ex Walp .	caferana	NI	BIESKI et al., 2015
	Lamiaceae	<i>Leonotis nepetaefolia</i> R. Br.	cordão de são francisco	fruto	CARTAXO et al., 2010
		<i>Mentha x villosa</i> Huds.	hortelã folha miúda	folha	CARTAXO et al., 2010
		<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	alecrim	folha e casca	CARTAXO et al., 2010; ZANK et al., 2017; REIS et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Indigestão	Lamiaceae	<i>Plectranthus</i> sp.	malva-santa malva-sete dores	folha	CARTAXO et al., 2010
		<i>Origanum majorana</i> L.	manjerona	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	boldo brasileiro	folha	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017
	Lauraceae	<i>Laurus nobilis</i> L.	louro	NI	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016
		<i>Nectandra</i> sp	louro	folha	SOUZA et al., 2014
		<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl	canela	NI	BIESKI et al., 2015
	Liliaceae	<i>Allium cepa</i> L.	cebola branca	folha flor	CARTAXO et al., 2010; SANTANA et al., 2016
	Meliaceae	<i>Cedrela odorata</i> L.	cedro-rosa	NI	BIESKI et al., 2015
	Myrtaceae	<i>Psidium myrsinites</i> DC	araça	fruto, folha e casca do caule	RIBEIRO et al., 2014; SOUZA et al., 2014
	Rosaceae	<i>Amburana cearensis</i> (Allemão) A.C. Sm.	cerejeira	casca do tronco	BIESKI et al., 2015; REIS et al., 2017
	Rubiaceae	<i>Coffea arabica</i> L.	café	fruto	SANTANA et al., 2016
	Rutaceae	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	laranja	folha	CARTAXO et al., 2010; PEDROLLO et al., 2016; ZANK et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Indigestão	Verbenaceae	<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	erva-cidreira	folha, semente	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al 2015; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
	Violaceae	<i>Hybanthus calceolaria</i> (L.) Oken	papaconha	raiz	BIESKI et al., 2015 SARAIVA et al., 2015; SANTANA et al 2016
	Vochysiaceae	<i>Qualea multiflora</i> Mart.	pau-de-terra-da-folha-larga	NI	SARAIVA et al., 2015
	Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	babosa	NI	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
Problemas digestivos de origem não identificada*	Amaranthaceae	<i>Pfaffia glomerata</i> (Spreng.) Pedersen	ginseng brasileiro	NI	BIESKI et al., 2015
	Anacardiaceae	<i>Anacardium occidentale</i> L.	caju	fruto, casca do caule, folha e raiz	BIESKI et al., 2015, PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
	Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L.	graviola	NI	BIESKI et al., 2015
	Apocynaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	erva doce	semente, folha e planta inteira	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; GRIZ et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Problemas digestivos de origem não identificada*	Apocynaceae	<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel	janaguba	latex, casca do caule, folha	SOUZA et al., 2014; RIBEIRO et al., 2014; PEDROLLO et al., 2016; ZANK et al., 2017
	Arecaceae	<i>Euterpe oleracea</i> Mart.	açaí	NI	BIESKI et al., 2015
	Asteraceae	<i>Cynara cardunculus</i> .	alcachofra	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Matricaria chamomilla</i> L.	camomila	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	carqueja	NI	BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
		<i>Artemisia absinthium</i> L.	losna	folha	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; TRIBESS et al., 2015
	Brassicaceae	<i>Lepidium heterophyllum</i> Benth	mastruço	fruto	GRIZ et al 2017
	Caesalpiniaceae	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	copaiba	folha, casca, resina	BIESKI et al., 2015; SARAIVA et al., 2015
	Caricaceae	<i>Carica papaya</i> L.	mamão	fruto	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016
	Chenopodiaceae	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	erva de santa maria, matruz	folha, raiz	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
	Euphorbiaceae	<i>Argyrophylloides Croton</i> Müll Arg.	caçatinga	raiz	SARAIVA et al., 2015

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Problemas digestivos de origem não identificada*	Euphorbiaceae	<i>Croton conduplicatus</i> Baill.	quebra faca	casca do caule, folha	CARTAXO et al., 2010
	Arecaceae	<i>Euterpe oleracea</i> Mart.	açaí	NI	BIESKI et al., 2015
	Gentianaceae	<i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Bip.ex Walp .	caferana	NI	BIESKI et al., 2015
	Lamiaceae	<i>Plectranthus ornatus</i> Codd	boldo miúdo	folha	PEDROLLO et al., 2016
		<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	alecrim	folha, casca	CARTAXO et al., 2010; ZANK et al., 2017; REIS et al., 2017
		<i>Plectranthus</i> sp.	malva-santa malva-sete dores	folha	CARTAXO et al., 2010
		<i>Leonurus japonicus</i> Houtt. Rubim	macaé	folha	BIESKI et al., 2015; TRIBESS et al 2015
		<i>Mentha x piperita</i> L.	hortelã pimenta	folha	BIESK et al., 2015; GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
		<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	boldo brasileiro	folha	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017
	Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> J.S. PRESL.	caneleira-verdadeira	folha	GRIZ et al., 2017
	Myrtaceae	<i>Psidium myrsinites</i> DC	araça	fruto, folha e casca do caule	RIBEIRO et al., 2014; SOUZA et al., 2014

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Problemas digestivos de origem não identificada*	Myrtaceae	<i>Psidium guajava</i> L. var <i>pomifera</i>	goiaba	broto, casca, fruto, folha	CARTAXO et al., 2010; TRIBESS et al., 2015; BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017; REIS et al., 2017
	Poeaceae	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	capim cidreira	folha	GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
	Verbenaceae	<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	erva-cidreira	folha, semente	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016; GRIZ et al., 2017; ZANK et al., 2017
	Zingiberaceae	<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B. L.Burt & R.M.Sm.	cardamomo	raiz	PEDROLLO et al., 2016
Úlcera	Alismataceae	<i>Echinodorus scaber</i> Rataj	chapéu-de- couro	folha, caule, raiz	RIBEIRO et al., 2017
	Anacardiaceae	<i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão	aroeira	fruto, folha, raiz e casca	RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017
		<i>Hancornia speciosa</i> Gomes	mangava-mansa	casca, folha, fruto e látex	RIBEIRO et al., 2017
	Apocynaceae	<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel	janaguba	látex, casca do caule e folha	SOUZA et al., 2014; RIBEIRO et al., 2014; PEDROLLO et al., 2016; ZANK et al., 2017

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Úlcera	Araceae	<i>Philodendron imbe</i> Schott ex Kunth	folha-de-carne folha-da-fonte	folha, raiz	RIBEIRO et al., 2017
	Asteraceae	<i>Cordia nodosa</i> Lam.	cipó-cabeludo	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Egletes viscosa</i> (L.) Less.	marcela	NI	CARTAXO et al., 2010
	Bignoniaceae	<i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) B. Verl.	crajiru	NI	BIESKI et al., 2015
	Brassicaceae	<i>Nasturtium officinale</i> W. T. Aiton	agrião	NI	BIESKI et al., 2015
	Chenopodiaceae	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	erva de santa maria matruz	folha raiz	CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; RIBEIRO et al., 2017
	Euphorbiaceae	<i>Croton urucurana</i> Baill.	sangra-d'água	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Euphorbia umbellata</i> (Pax) Bruyns	leiterinha gota-milagrosa	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Jatropha weddelliana</i> Baill.	metiolate	NI	BIESKI et al., 2015
	Fabaceae	<i>Indigofera suffruticosa</i> Mill.	anil	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville	barbatimão	NI	BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016
	Malvaceae	<i>Hevea microphylla</i> Ule	barriguda	NI	BIESKI et al., 2015
		<i>Pachira aquatica</i> Aubl.	manguba	NI	BIESKI et al., 2015
	Myrtaceae	<i>Psidium myrsinites</i> DC	araça	fruto, folha e casca do caule	RIBEIRO et al., 2014; SOUZA et al., 2014

Tabela 1. Espécies vegetais de uso popular para o tratamento de doenças do aparelho digestivo em estudos etnobotânicos nacionais, inventariados no período de 2008 a 2018 (cont.)

Uso terapêutico	Família	Nome da espécie	Nome vernacular	Parte usada	Fonte
Úlcera	Portulacaceae	<i>Portulaca pilosa</i> L.	amor-crescido	NI	BIESKI et al., 2015
	Rhamnaceae	<i>Ampelozizyphus amazonicus</i> Ducke	saracuramirá	raiz casca do caule	PEDROLLO et al., 2016; BIESKI et al., 2015
	Rubiaceae	<i>Uncaria guianensis</i> (Aubl.) J.F. Gmel.	unha-de-gato	NI	BIESKI et al., 2015
	Ulmaceae	<i>Trema micrantha</i> L. Blume	periquiteiro	NI	BIESKI et al., 2015
	Vochysiaceae	<i>Vochysia rufa</i> Mart.	pau-doce	casca, folha	RIBEIRO et al., 2017
	Portulacaceae	<i>Portulaca pilosa</i> L.	amor-crescido	NI	BIESKI et al., 2015
	Rhamnaceae	<i>Ampelozizyphus amazonicus</i> Ducke	saracuramirá	raiz casca do caule	PEDROLLO et al., 2016; BIESKI et al., 2015
	Rubiaceae	<i>Uncaria guianensis</i> (Aubl.) J.F. Gmel.	unha-de-gato	NI	BIESKI et al., 2015
	Ulmaceae	<i>Trema micrantha</i> (L.) Blume	periquiteiro	NI	BIESKI et al., 2015
	Vochysiaceae	<i>Vochysia rufa</i> Mart.	pau-doce	casca, folha	RIBEIRO et al., 2017
	Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	babosa	NI	BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017, REIS et al., 2017

NI: não informada, *azia, dores, flatulência, náuseas e vômitos

A revisão dos estudos etnobotânicos no Brasil que fundamentam esse referencial teórico evidencia que, nos anos de 2010 a 2018, *Aloe vera* representa a espécie vegetal mais referida para o tratamento de úlceras (BIESKI et al., 2015; PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; REIS et al., 2017).

Estudo de Yusuf et al. (2004) com extrato etanólico 70% de folhas de *Aloe vera* em lesões agudas da mucosa gástrica de ratos Wistar induzida por HCl 0,6M, foi constatado que o extrato mostrou atividade gastroprotetora contra as lesões; evidenciando que o extrato promove ação contra a atividade de secreção de ácido gástrico, promovendo uma proteção da mucosa gástrica, sendo possível utilizá-la no tratamento de úlcera péptica.

No entanto, apesar das evidências de eficácia no tratamento de úlcera péptica, vale destacar que a presença de antraquinonas na espécie, restringe o seu uso, devido tais constituintes causarem, quando em excesso, forte diarreia, cólicas, náusea e consequentemente perda de eletrólitos o que resulta em disfunção cardíaca e neuromuscular, principalmente se o paciente já fizer uso de glicosídeos cardíacos, diuréticos ou anti-arrítmicos. Além da proibição do uso oral durante a gravidez, já que seu efeito estimulatório no intestino grosso pode provocar reflexos na musculatura uterina induzindo aborto (BARETTA et al., 2009).

Na representatividade dos estudos etnofarmacológicos como ferramenta para P & D de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos, estudo de Carvalho (2004) enfatiza que referência do uso popular de plantas com potencialidade antioxidante deve estimular a bioprospecção das propriedades antiulcerogênicas e antiinflamatória de tais plantas; o que pode ser justificado pela inflamação e úlcera terem em comum o estresse oxidativo gerado, entre outros fatores, pela atividade aumentada de células fagocitárias nos locais das lesões. A atividade antioxidante gástrica de compostos vegetais tem atraído interesse, em virtude da forte evidência que o processo oxidativo está envolvido nos mecanismos de diversas patologias que acometem o estômago, incluindo a ulcerogênese (REPETTO; LLESSUY, 2002).

A necessidade da P & D de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos para as doenças do aparelho digestivo a base de plantas é evidenciada pela constatação que na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) (RENISUS, 2009), que lista 71 espécies vegetais de interesse ao SUS, que devem ser priorizadas para os estudos de validação, 21 espécies listadas são indicadas para tais agravos a

saúde no uso popular, a saber: *Allium sativum* L. (Amarylidaceae), *Aloe vera* (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae), *Anacardium occidentale* L. (Anacardiaceae), *Arrabidaea chica* (Humb & Bonpl) B. Verl. (Bignoniaceae), *Artemesia abrinthicem* L. (Asteraceae), *Baccharis trimera* (Less) D.C. (Asteraceae); *Matricaria chamomilla* L. (Asteraceae), *Chenopodium ambrosioides* L. (Chenopodiaceae), *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae), *Foeniculum vulgare* Mill (Umbelliferae), *Glycine max* (L) Merr. (Fabaceae), *Mentha* spp (Laminaceae), *Plectranthus barbatus* Andrews. (Laminaceae), *Portulaca pilosa* L (Portulacaceae), *Psidium guajara* L. var. *pomifera* (Myrtaceae), *Punica granatum* L. (Lythaceae), *Ruta graveolens* L. (Rutaceae), *Shcinus terebinthifolius* Raddi. (Anacardiaceae), *Syzygium cumini* (L) Skeels (Myrtaceae) e *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). Vale ressaltar que a RENISUS não inclui as indicações terapêuticas das espécies vegetais, deixando um alerta de que a utilização dessas espécies incluídas no compêndio precisam passar por estudos de potencial farmacológico, bem como o conhecimento do espectro toxicológico.

A análise dos estudos que fundamentam esse referencial teórico (Tabela 1) evidencia, ainda, que quanto às categorias de indicações terapêuticas, há grande índice de concordância na utilização das espécies vegetais para tratamento de afecções do trato digestivo (GIRALDI, HANAZAKI, 2010; LÖBLER et al., 2014; BAPTISTEL et al., 2014; CAJAIBA et al., 2015).

Nesse sentido, vale enfatizar que o amplo uso de plantas nas afecções do aparelho digestivo ocorre decorrente da alta prevalência nacional e dado à tendência a automedicação dos sintomas iniciais, tratados sem auxílio do médico (POSSAMAI, 2000).

A tabela 1 evidencia que predomina o uso das folhas no tratamento das afecções do trato digestivo. Segundo Vásquez et al. (2014), a grande disponibilidade de recurso foliar pode justificar esse alto valor de utilização em relação às outras partes da planta, já que flores, frutos e sementes não se encontram disponíveis em todas as épocas do ano. Apesar do elevado uso das folhas, alguns cuidados devem ser tomados com relação à colheita, secagem e armazenamento (VÁSQUEZ et al., 2014). Na análise dos estudos desse referencial teórico, constatamos, ainda, que muitos trabalhos omitem a informação da parte vegetal de uso popular; evidenciando a necessidade de descrição mais detalhada dos resultados nas pesquisas etnobotânicas para minimizar o risco de viés desses estudos (CERCATO et al., 2015).

Vale ressaltar a importância da pesquisa etnobotânica, com ênfase na etnofarmacologia, como ferramenta indispensável na orientação de pesquisadores sobre a seleção das plantas para estudos de validação; permitindo confirmação do uso popular,

possibilitando nova alternativa e/ou complemento terapêutico para distúrbios associados ao sistema digestivo; bem como sinalizar para as ações efetivas de Farmacovigilância em Fitoterapia, diante das evidências de riscos e perigos associados ao uso popular de plantas como recurso terapêutico sem constatação de eficácia, segurança e qualidade.

2.3. Espécies vegetais referidas em estudos etnobotânicos para uso em doenças do aparelho digestivo incluídas em compêndios oficiais nacionais

As recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), o reconhecimento científico da eficácia terapêutica de plantas, a rica biodiversidade brasileira e, ainda, o legado cultural tem estimulado a implantação e uso da Fitoterapia na perspectiva real de garantir acesso da população a recurso terapêutico alternativo e/ou complementar, a ser ofertado especialmente nos serviços de Atenção Básica à Saúde. Nesse sentido, plantas podem ser eficazes no tratamento de enfermidades do aparelho digestivo desde que fundamentado no uso racional e seguro, baseado nos estudos de validação (OLIVEIRA BARBOSA, 2017)

Para regulamentar as ações envolvidas no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos, o Governo Federal editou determinações normativas que definem linhas estratégicas de atuação em nível nacional, para o planejamento de atividades, visando potencializar os recursos disponíveis. Neste contexto, marcos regulatórios importantes merecem destaque como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006a), a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (PNPMF) (BRASIL, 2006b), o Programa Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (BRASIL, 2008b; 2009a), a publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) (BRASIL, 2009b) e a autorização de funcionamento da Farmácia Viva no SUS (BRASIL, 2010b; 2013a).

Breve revisão em compêndios oficiais e determinações normativas como Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a), Formulário de Fitoterápicos (BRASIL, 2011a), Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2017), Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado e Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado (BRASIL, 2014b), Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2016b) e Suplemento de Fitoterápicos (BRASIL, 2018) evidencia que muitas espécies utilizadas popularmente para distúrbios do sistema digestivo referidas nos estudos que fundamentam esse referencial teórico (tabela 1), representam espécies incluídas

nesses compêndios oficiais, porém, com indicações terapêuticas diversas (tabela 2).

Devemos lembrar que a ANVISA, como órgão normativo deve exercer papel fundamental para evitar que medicamentos sem eficácia, nocivos e de má qualidade sejam disponibilizados a população, causando problemas como intoxicações, falhas terapêuticas, agravamento de doenças ou até mesmo a morte dos usuários. Assim, a legislação brasileira define para os fitoterápicos as mesmas exigências de qualidade dos medicamentos sintéticos; visando garantia no uso racional e seguro (BRASIL, 2014).

Diante o exposto surge o questionamento: a inclusão de espécies vegetais nos compêndios oficiais assegura o seu uso seguro e eficaz?

A análise das espécies vegetais listadas na tabela 2 constata que *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, *Aloe vera* (L.) Burm. F., *Allium sativum* L., *Curcuma longa* L., *Shinus terebinthifolius* Raddi, *Mentha x piperita* L. e *Pimpinella anisum* L., embora incluídas em compêndios oficiais com indicação terapêutica, tem estudos de toxicidade (GRUENWALD et al., 2007; BRAUN; COHEN, 2007; YANG et al., 2010; ÁVILA, 2013; JOHN; SHANTAKUMARI, 2015; ARAÚJO et al., 2016).

Nesse sentido, os estudos de validação devem ser estimulados, com ênfase aos estudos de toxicidade em modelos pré-clínicos e clínicos (VEIGA JÚNIOR et al., 2005; SEEFF, 2007; JORDAN et al., 2010).

Tabela 2. Espécies vegetais referidas em estudos etnobotânicos para uso em doenças do aparelho digestivo incluídas em compêndios oficiais nacionais 53

Espécie vegetal/nome vernacular	Relação Nacional de Medicamentos	Farmacopeia Brasileira	Formulário de Fitoterápicos 2011	Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado	Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado	Suplemento do Formulário de Fitoterápicos 2018
<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC (marcela)	-	-	X	-	-	X
<i>Allium sativum</i> L. (alho)	X	-	X	X	X	X
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. F (babosa)	X	-	X	-	-	-
<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L.Burtt & R.M.Sm (gingibre concha)	-	-	X	-	-	X
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja)	-	-	X	-	-	X
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl (canela)	-	-	X	-	-	-
<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf. (copaíba)	-	-	X	-	-	-
<i>Cordia verbenacea</i> DC (Maria milagrosa)	-	-	X	-	-	-
<i>Curcuma longa</i> L. (açafrão)	-	X	X	-	-	X
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf (capim cidreira)	-	-	X	-	-	-

Tabela 2. Espécies vegetais referidas em estudos etnobotânicos para uso em doenças do aparelho digestivo incluídas em compêndios oficiais nacionais

Espécie vegetal/nome vernacular	Relação Nacional de Medicamentos	Farmacopeia Brasileira	Formulário de Fitoterápicos 2011	Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado	Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado	Suplemento do Formulário de Fitoterápicos 2018
<i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofra)	-	-	X	-	-	-
<i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunth) Micheli (Chapéu de couro)	-	-	X	-	-	-
<i>Glycine max</i> (L.) Merr. (Soja)	X	-	-	X	X	X
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (erva cidreira)	-	-	X	-	-	X
<i>Matricaria chamomilla</i> L. (camomila)	-	-	X	-	-	-
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.ex Reissek (espinheira santa)	X	-	X	X	X	X
<i>Mentha x piperita</i> L. (hortelã pimenta)	X	-	X	X	X	X
<i>Pimpinella anisum</i> L. (erva doce)	-	-	X	X	X	-
<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews (falso boldo)	-	-	X	-	-	X
<i>Punica granatum</i> L. (romã)	-	-	X	-	-	X

Tabela 2. Espécies vegetais referidas em estudos etnobotânicos para uso em doenças do aparelho digestivo incluídas em compêndios oficiais nacionais

Espécie vegetal/nome vernacular	Relação Nacional de Medicamentos	Farmacopeia Brasileira	Formulário de Fitoterápicos 2011	Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado	Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado	Suplemento do Formulário de Fitoterápicos 2018
<i>Rhamnus purshiana</i> DC. (cascara sagrada)	X	-	-	X	-	X
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (alecrim)	-	-	X	-	-	-
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (aroeira)	X	-	X	-	-	-
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville (barbatimão)	-	-	X	-	-	-
<i>Symphytum officinale</i> L. (confrei)	-	-	X	-	-	-
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (gengibre)	-	-	-	X	X	X

2.4 Toxicidade de espécies vegetais

A constatação do crescente aumento do mercado de plantas e preparações derivadas, a comprovação do potencial terapêutico desses produtos vegetais e a necessidade de produtos com certificação de qualidade disponibilizados a população deve estimular o desenvolvimento dos estudos de toxicidade (VARANDA et al., 2006).

A análise dos estudos na área evidencia que são poucos estudos clínicos e pré-clínicos, diante das inúmeras espécies vegetais conhecidas e referidas de uso popular terapêutico; situação alarmante já que plantas de uso popular medicinais podem apresentar constituintes químicos capazes de desencadear reações adversas; podendo, ainda, apresentar contaminantes ou adulterantes, exigindo rigoroso controle de qualidade desde o cultivo, coleta da planta, extração de seus constituintes até a elaboração do produto acabado (MAGALHÃES, 2012).

Muitas vezes a ligação entre o consumo de espécies vegetais e os efeitos tóxicos observados é difícil de ser estabelecida, como o caso dos efeitos teratogênicos e abortivos (SILVEIRA et al., 2008). Normalmente, esses efeitos aparecem após o uso prolongado e de forma assintomática, podendo levar a um quadro clínico grave e algumas vezes fatal. A utilização crônica de plantas sem orientação médica tais como em casos de obesidade, constipação, hemorroidas e dor nas articulações, pode acarretar maiores riscos devido à duração do tratamento (CAMPOS et al, 2016).

A toxicidade das plantas depende de vários fatores, a exemplo das condições de estocagem do material, dose utilizada, forma de uso, interações entre plantas e/ou fármacos sintéticos utilizadas em associação, parte e quantidade ingerida e, ainda, problemas relacionados à contaminação das plantas por toxinas, pesticidas e metais pesados (EFFERTH; KAINA, 2011; PLENERT, 2012); além de fatores relacionados ao usuário (peso, idade) ou o tempo decorrido desde a ingestão (PLENERT, 2012).

Os efeitos adversos associados ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos podem ser classificados em intrínsecos e extrínsecos. As reações intrínsecas são aquelas inerentes à constituição química; podendo ser do tipo A (toxicidade previsível, overdose ou interação com outros fármacos) ou tipo B (reação idiossincrática). Estas reações ocorrem quando o paciente reage em excesso ou de forma deficiente a uma substância, sendo geralmente de base genética (SILVEIRA et al., 2008; AMORIM; CARDOSO, 2013).

Já as reações extrínsecas são aquelas ocasionadas pelas falhas durante o processo de

produção, tais como: falta de padronização, contaminação, adulteração, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inadequada (SILVEIRA et al., 2008). Como exemplo frequente das reações extrínsecas temos a contaminação por micro-organismos, com registros de plantas contaminadas por fungos por processamento inadequado, manutenção em recipientes impróprios, ocasionando consequências desagradáveis; a exemplo de cascas e raízes sujeitas à interferência de fungos produtores de aflatoxinas e seu consumo em doses elevadas ou repetidas podendo causar câncer hepático (ERNST, 2002b; SILVEIRA et al., 2008).

As intoxicações por plantas e seus produtos derivados podem ocorrer de modo agudo ou crônico. O primeiro caso geralmente ocorre após contato único, geralmente acidentais, principalmente em crianças, mas podem ser intencionais como nas tentativas de aborto e suicídio, sendo estes os casos que geralmente aparecem nas estatísticas. A intoxicação crônica ocorre por contato continuado (OGA et al., 2008). Em ambas as formas de intoxicação o diagnóstico é complexo e a associação entre os sintomas observados e o consumo e/ou contato é difícil de ser estabelecida, por não ter o acesso a memória remota da utilização das espécies vegetais (CAMPOS, 2016).

2.4.1 Toxicidade de espécies vegetais utilizadas para doenças do aparelho digestivo referidas em estudo etnobotânicos

O uso popular de plantas e suas preparações derivadas no tratamento de doenças do aparelho digestivo representa prática frequente, como comprovado na revisão desse referencial teórico (Tabela 1), com riscos e perigos dada evidências de toxicidade de espécies amplamente utilizadas, como referidas a seguir.

Anarcadium occidentale L. (nome vernacular: cajú), amplamente utilizado nesses distúrbios, principalmente nas cólicas intestinais, disenteria, diarreia, azia (BIESKI et al., 2015, PEDROLLO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017), e pode causar queimaduras na pele e mucosas (FLORES et al., 2001; TÉDONG et al., 2006). Os extratos realizados com as folhas, não apresentaram toxicidade aguda, não produziram alterações detectáveis nas análises bioquímicas, hematológicas e histopatológicas e não apresentaram genotoxicidade e citotoxicidade (KONAN; BACCHI, 2007; KONAN et al., 2007; FAZIL et al., 2011). Por outro lado, ocasionaram hepatotoxicidade transitória por elevação dos níveis da alanina e

aspartato transaminase (DE MELO et al., 2006).

Mangifera indica L. (nome vernacular: manga), utilizada amplamente em tratamentos de feridas, tosse, bronquite, asma, cólicas intestinais e diarreias (RIBEIRO et al., 2017), pode causar dermatites de contato (FLORES et al., 2001; BOSCOLO; VALLE, 2008).

Artemisia absinthium L. (nome vernacular: losna), com ação parasitária, antifúngica, colerético, antisséptica, digestiva e diurética (CARTAXO et al., 2010; BIESKI et al., 2015; TRIBESS et al., 2015); devido a presença de isoflavononas, sesquiterpenos, flavonas, lignanas, poder ser convulsivante, irritante, alucinógena e abortiva se usada em pacientes gestantes (TURAK et al., 2014).

Manihot esculenta Crantz (nome vernacular: mandioca-brava; aipim), muito utilizada na alimentação e para tratamento de diarreia, suas raízes contêm heterosídeos cianogênicos. No entanto, o consumo da mandioca brava é associado a problemas neurológicos crônicos em alguns países africanos principalmente em pessoas com deficiência de aminoácidos sulfurados (BOTHA; PENRITH, 2008; SREEJA et al., 2003). No Brasil, a mandioca é largamente usada na alimentação, mas seu uso pode estar associado com náuseas, vômitos, cólicas abdominais, irritação da mucosa oral, faringe e vias aéreas superiores, torpor, coma, acúmulo de secreções, asfixia com bradipnéia, apnéia e cianose (VALLE et al., 2004).

Estudos com *Ricinus communis* L. (nome vernacular: mamona), indicam utilização em pacientes com indigestão e congestão (BIESKI et al., 2015; SANTANA et al., 2016); mas pode causar náusea, vômito, dor abdominal, hipotermia, torpor, taquicardia, sonolência, coma e óbito (FENNER et al., 2006).

Ruta graveolens L. (vernacular: arruda), usada popularmente para tratamento de diarreia, constipação, cólica infantil e laxante (BIESKI et al., 2015, REIS et al., 2017), pode ser abortiva, hemorrágica, causar inflamações epidérmicas, vômitos, gastroenterites, sonolência e convulsões (MARTINS et al., 2005; VEIGA JUNIOR et al., 2005).

Em estudo realizado por Neiva et al. (2016) evidenciou algumas espécies comercializadas para distúrbios do aparelho digestivo em estabelecimentos farmacêuticos (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek., *Mentha x piperita* L, *Peumus boldus* Molina. e *Rhamnus purshiana* D.C.), representando espécies com estudos de validação com comprovação de eficácia em doenças do aparelho digestivo como úlcera gástrica, úlcera duodenal, dispepsia e síndrome do cólon irritável; podendo, ainda, serem empregadas como colerético, colagogo, antiespasmódica, antiflatulento e anti-emético;

constituindo, assim, espécies de grande ocorrência no Brasil, com potencial de serem empregadas em tais afecções.

Mas vale enfatizar riscos e perigos associados ao uso indiscriminado e irracional de algumas dessas espécies, pois apesar dos estudos indicando o potencial terapêutico, algumas apresentam relatos de reações adversas; a exemplo de *Rhamnus purshiana* D.C., planta exótica, oriunda dos Estados Unidos, mas de fácil ocorrência e comercialização nacional, predominando nos caules a presença de cascarosídeos (constituintes hidroxiantracênicos) com atividade laxante (FALKENBERG, 2010). O efeito laxante agressivo dessa espécie, por ação direta sob mucosa intestinal, é acompanhado de dores abdominais e diarreia severa, ocasionando a perda de água e desequilíbrio de eletrólitos e vitaminas, evidenciando, assim, riscos de toxicidade (LOBO, 2012).

Os processos de intoxicação humana por diversos agentes tóxicos, inclusive plantas, têm se constituído grave problema de saúde pública, devido à falta de estratégias para o controle e prevenção das intoxicações. Alterar esta realidade é um dos maiores desafios das instituições públicas de saúde que atuam na área de toxicologia no país. Diante dessa realidade é imprescindível que sejam desenvolvidos trabalhos orientando a população sobre os riscos no uso de plantas, alertando para as possíveis reações adversas que pode ser ocasionada pelo desconhecimento do perfil toxicológico das espécies vegetais.

2.4.2 Toxicidade de espécies vegetais utilizadas para o tratamento de doenças do aparelho digestivo referidas em estudos etnobotânicos inclusas nos compêndios oficiais nacionais

Na análise das espécies vegetais inclusas em compêndios oficiais nacionais com indicação terapêutica para doenças do aparelho digestivo (tabela 2), constatamos que existem espécies que são capazes de ocasionarem reações de toxicidade aguda ou crônica, como listamos a seguir.

Achyrocline satureioides (Lam.) DC (nome vernacular: marcela) tem justificado seu uso no tratamento de doenças do trato gastrointestinal, dada sua atividade antibacteriana (CASERO et al., 2013; CASERO et al., 2015).

Em um estudo realizado para investigação dos efeitos da suplementação de ratas grávidas e lactantes com extratos de *Achyrocline satureioides* em doses equivalentes ao consumo de 150 mL de chá por dia (MORESCO, 2017), que são doses equivalentes às doses

médias ingeridas em bebidas de chá por mulheres grávidas (JOHN; SHANTAKUMARI, 2015), constatou que nessas doses e condições, os pontos finais de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento foram observados com sinais clínicos relacionados ao tratamento de toxicidade materna e quanto ao índice de nascimentos no parto. Os efeitos relacionados ao tratamento incluíram um ligeiro atraso na taxa de conclusão da abertura dos olhos em ambos os grupos tratados com extrato (JOHN; SHANTAKUMARI, 2015).

Observou que o extrato aquoso de *Achyrocline satureioides* foi capaz de afetar a relação entre o número de implantações e o número de nascimentos, fornecendo evidências que podem justificar a necessidade de controle na suplementação com extratos de *Achyrocline satureioides* na gestação (MORESCO, 2017).

Há evidências que *Allium sativum* L. (nome vernacular: alho) não deve ser utilizado em pacientes com hipertireoidismo, distúrbios da coagulação ou em tratamento com anticoagulantes; com severas restrições de uso em pré ou pós-operatórios, devendo ser suspenso por pelo menos 10 dias antes de procedimentos cirúrgicos, devido aos riscos de sangramento (GRUENWALD et al., 2007). Pacientes com gastrite e/ou úlcera gastroduodenal não devem utilizar essa espécie vegetal, evidencia essa que contrasta ao uso popular da espécie, uma vez que ela é referida de uso popular no tratamento de doenças associadas ao sistema digestivo (CUNHA et al., 2002), nos compêndios oficiais ela não tem essa indicação farmacológica, entretanto se faz necessário atenção na sua utilização principalmente em pacientes fazendo tratamento pra úlceras gástricas.

Sendo, ainda, contraindicada a pacientes com histórico de hipersensibilidade e/ou alergia (GRUENWALD et al., 2007; ANVISA, 2014). Estudo realizado em ratos Wistar (machos e fêmeas), com a administração por via oral de 10mg/kg do extrato aquoso de *Allium sativum* L., durante 30 dias, observou-se um aumento do peso dos órgãos coração, fígado e rins e aumento da concentração sérica da enzima AST em relação ao grupo controle, mostrando uma toxicidade subaguda ou subcrônica (SULAIMAN et al., 2014).

Curcuma longa L. (nome vernacular: açafrão) é contraindicada em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade (CHATTERJEE et al., 2005); bem como em pacientes com riscos de obstrução de vias biliares ou que tenham cálculos biliares, úlceras estomacais devida sua ação antiinflamatória e hiperacidez do estômago (ÁCHE, 2015).

Estudo de Braun; Cohen (2007) evidencia que curcumina provocou um aumento significativo, dose-dependente, no número de eritrócitos policromáticos micronucleados e nas

frequências de aberrações cromossômicas totais. Além disso, houve diferenças significativas entre o controle e a maioria das doses testadas de curcumina, demonstrando uma toxicidade. Doses muito elevadas podem provocar irritação gastrointestinal e reduzir a fertilidade (estudado em ratos machos em dose correspondente a 35 g ao dia), não produz alterações na fertilidade em doses regulares.

Estudos realizados com *Shinus terebinthifolius* Raddi (nome vernacular: aroeira) mostraram que as frações enriquecidas de flavonoides das cascas do caule foram capazes de romper as ligações fosfodiéster no DNA, gerando lesões que poderiam potencialmente levar a mutações; sendo sinalizado, pela análise cromatográfica e espectral, a hipótese de que os flavonoides são os compostos envolvidos no dano oxidativo (VARELA-BARCA et al., 2007).

Amorim; Santos (2003) mostraram que gel a base de *Shinus terebinthifolius* pode ser usado para o tratamento da vaginose bacteriana em mulheres não grávidas, mostrando uma taxa de cura de 84%. No entanto, a presença de alquilfenóis em preparações à base de aroeira pode causar reações alérgicas na pele e mucosas, exigindo cautela no uso desses produtos (LORENZI; MATOS, 2008). A ingestão de frutos verdes ou maduros por crianças pode causar reações como vômitos, erupção cutânea e inchaço das mãos, braços e face (MORTON, 1978).

Mentha x piperita L. (nome vernacular: hortelã da folha grossa) é uma das plantas da família Lamiaceae mais usadas para fins medicinais, presente em vários compêndios oficiais. No entanto, devido a sua atividade teratogênica e citotóxica não deve ser usada por gestantes. Estudo realizado na cidade de Campina Grande, estado da Paraíba, nordeste brasileiro, demonstrou que *Mentha piperita* é uma das plantas mais utilizadas por mulheres grávidas. (ARAÚJO et al., 2016); comprovando risco no uso indiscriminado. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o uso de folhas dessa espécie deve ser evitado por gestantes e lactantes, dado indícios de efeito teratogênico (WHO, 2004).

Pimpinella anisum L. (nome vernacular: erva doce) está contraindicado em pacientes com úlcera duodenal, refluxo, colite ulcerosa ou diverticulite, devendo também ser evitado por pacientes fazendo suplementação de ferro; sendo, ainda, o óleo de erva doce contraindicado na gravidez e amamentação (ÁVILA, 2013). Para seres humanos, a dose letal (DL) oral, dose mínima capaz de matar por via oral, foi relatada entre 50 a 500 mg /quilograma de peso corporal (EMEIA, 2006). Ensaio farmacológicos demonstraram que o extrato dos frutos e o óleo essencial da espécie são dotados de propriedades antifúngica,

antiviral, repelente de insetos, expectorante, espasmolítica e, após exposição do óleo à luz solar, aparece uma ação estrogênica pela formação do di-anetol, cuja estrutura é semelhante à do estilbestrol, com ação tóxica devida à formação do iso-anetol (SIMÕES, SCHENKEL, GOSMANN, 2001).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver estudo de Farmacovigilância em Fitoterapia com ênfase na detecção e avaliação das condições de comercialização e qualidade de produtos de origem vegetal para doenças do aparelho digestivo disponibilizados em farmácias privadas no município de São Luís, Maranhão em 2018.

3.2 Objetivos específicos

- identificar as drogas vegetais e preparações derivadas mais comercializadas para o tratamento de doenças do aparelho digestivo nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados nesse estudo;
- avaliar as condições de registro, rotulagem, acondicionamento e dispensação de drogas vegetais e preparações derivadas mais comercializadas para o tratamento de doenças do aparelho digestivo nos estabelecimentos selecionados;
- avaliar a qualidade, fundamentada nos parâmetros de autenticidade, integridade e pureza, das amostras vegetais mais frequentemente comercializadas nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados nesse estudo;
- contribuir com ações de farmacovigilância em Fitoterapia no Estado.

4 METODOLOGIA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de  tica em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, através da Plataforma Brasil, em atendimento aos requisitos estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sob o número de parecer 2.367.451 (ANEXO A).

4.1  rea de estudo

Com base no cadastro de registro de estabelecimentos farmacêuticos do Conselho Regional de Farmácia do Estado do Maranhão (CRF-MA), foi levantado o número de farmácias em atividade no município de São Luís, estado do Maranhão. O levantamento realizado totalizou 29 farmácias (estabelecimento farmacêutico com manipulação de medicamentos) em atividade em São Luís. Foi realizada a visita nos 29 estabelecimentos farmacêuticos registrados, entretanto apenas 11 farmácias (F1 a F11) aceitaram fazer parte da pesquisa.

A etapa experimental foi realizada nos laboratórios de Farmacognosia I, Farmacognosia II, Fitoterapia, Microbiologia e Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão.

4.2 Tipo de estudo

A primeira etapa da pesquisa foi caracterizada como um estudo descritivo, sendo utilizado como procedimento metodológico entrevistas semiestruturadas para a avaliação das condições de comércio de drogas vegetais e preparações derivadas utilizadas para tratamento de doenças do aparelho digestivo disponibilizadas em farmácias de São Luís. Em etapa seguinte, foram adquiridas as drogas vegetais e preparações derivadas mais referidas pelos entrevistados como as mais comercializadas nesses estabelecimentos; seguido do estudo experimental para a avaliação da qualidade, fundamentado nos parâmetros de autenticidade, integridade e pureza de acordo com a literatura especializada.

4.3 Avaliação da qualidade dos produtos naturais comercializados nas farmácias de São Luís, Maranhão

4.3.1 Condições de comercialização

Para a avaliação das condições de comércio dos produtos naturais nas farmácias selecionadas foram empregadas entrevistas, por unidade pesquisada, aplicada a apenas um membro do estabelecimento nesta ordem de prioridade: farmacêutico, proprietário ou auxiliar de farmácia (APÊNDICE A). As entrevistas foram realizadas nos meses de fevereiro e março de 2018, com assinatura prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias, ficando uma com o entrevistado e outra arquivada pelo pesquisador. Este documento contém uma linguagem acessível e de fácil entendimento proporcionando esclarecimentos da pesquisa e suas implicações para os participantes (APÊNDICE B).

Aspectos gerais do comércio foram registrados, tais como: identificação dos produtos mais dispensados, monitoramento da temperatura e umidade, documentos obrigatórios pela ANVISA, presença do responsável técnico, modo de dispensação dos produtos naturais, orientações aos usuários no ato de dispensação do material vegetal, entre outros.

4.3.2 Aquisição do material vegetal

A partir da constatação das espécies vegetais mais referidas de comercialização para doenças do aparelho digestivo, foram adquiridas, por compra, 03 (três) amostras de cápsula de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) (amostra de carqueja adquirida na F1 – F1CA, amostra de carqueja adquirida na F6 – F6CA e 03 (três) amostras de carqueja adquirida na F8 – F8CA) e 03 (três) de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) (amostra de espinheira-santa adquirida na F1 – F1ES, amostra de espinheira-santa adquirida na F6 – F6ES e amostra de espinheira-santa adquirida na F8 – F8ES) nas farmácias de manipulação que disponibilizavam do produto para comercialização, no período de junho de 2018.

4.3.3 Análise da rotulagem das amostras comerciais selecionadas

Os rótulos das embalagens das amostras comerciais selecionadas foram analisados segundo as informações obrigatórias, das RDC's da ANVISA nº 67/2008 e nº 71/2009, que aprovaram, respectivamente, as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias e a rotulagem de todos os medicamentos registrados e comercializados em drogarias (BRASIL, 2007; 2009).

4.3.4 Determinação do peso médio

Para o peso médio foram pesadas 20 cápsulas, individualmente, removido o conteúdo e pesadas novamente; sendo determinado o peso pela diferença entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos foram determinados o peso médio do conteúdo (BRASIL, 2010).

4.4 Determinação dos parâmetros de qualidade das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinaheira-santa)

4.4.1 Análise macroscópica

As amostras do conteúdo das cápsulas em estudo foram, em separado, distribuídas por quarteramento e, em seguida, analisadas por processos diretos de identificação a vista desarmada quanto às características de cor, tamanho, peso, indícios de deterioração e presença de material estranho na tomada de ensaio (BRASIL, 2010).

4.4.2 Análises microbiológicas

O controle de qualidade microbiológico foi avaliado pela Técnica de Tubos Múltiplos seguindo a metodologia preconizada pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) que estabelece os parâmetros para o controle microbiológico de fitoterápicos. Os fitoterápicos foram diluídos na proporção 10^{-1} em solução NaCl 0.89% e posteriormente retirou 1.000µL de cada diluição e adicionará em tubos contendo 9 mL de caldo Lauryl (Merck®), caldo Verde brilhante (Coliformes totais) (Himedia®) e caldo *Escherichia coli* (caldo EC) (Coliformes termotolerantes) (Himedia®) respectivamente.

Para a contagem de microrganismos heterotróficos será realizada a técnica de

Plaqueamento em Profundidade (“Pour Plate”), sendo inoculado 1.000µL de cada diluição (10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3}) em meio PCA (Plate Count Agar) (Himedia®).

Para a verificação de crescimento fúngico será utilizada a técnica de Plaqueamento em Superfície (“Spread Plate”), onde será inoculado 100 uL de cada diluição (10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3}) em meio Sabouraud (Merck®) e posterior espalhamento com alça de Dringalski na superfície do meio. As placas de PCA foram encubadas em estufa bacteriológica 35°C 24 horas e as placas Sabouraud por até 48 horas.

Os tubos contendo caldo verde brilhante serão incubados em banho-maria SI 150 (Solab®) temperatura controlada de 37°C por 24 horas, os tubos contendo caldo EC incubados em banho-maria a 44,5°C 24 horas e posterior leitura com 48 horas. Os tubos contendo caldo Lauryl serão incubados em estufa bacteriológica a 35°C por 24 horas. A positividade do teste foi considerada pela presença de turvação e formação de bolhas (gás) dentro do tubo de Durham presente no interior do tubo contendo o meio.

4.5 Análises químicas e físico-químicas

4.5.1 Determinação de água

A determinação de água foi realizada por método gravimétrico. Cerca de 2 g de cada amostra foram, em separado, dessecadas a 100 - 105°C, durante 5 horas, até peso constante, seguida do cálculo da porcentagem de água em relação à droga seca (BRASIL, 2010).

4.5.2 Determinação de espuma

As amostras do conteúdo das cápsulas (1 g), em separado, foram adicionadas a erlenmeyer contendo 50mL de água fervente, seguindo de ebulição por 30 minutos. O material foi resfriado e filtrado, transferido para balão volumétrico 100 mL e completado o volume. O decocto obtido foi distribuído, em 10 tubos de ensaio com tampa, em série sucessiva de 1, 2, 3 até 10 mL, com volume do líquido ajustado em cada tubo até 10 mL com água. Os tubos foram agitados com movimentos verticais por 15 segundos, sendo duas agitações por segundo. O material repousou por 15 minutos, e em seguida realizada medida da altura final para determinação do índice de espuma (BRASIL, 2010).

4.5.3 Determinação de cinzas

Cerca de 3 g das amostras pulverizadas foram transferidas, em separado, para um cadinho previamente tarado, distribuídas uniformemente, incineradas aumentando, gradativamente, a temperatura até 600 °C e calculado a porcentagem de cinzas em relação à droga seca (BRASIL, 2010).

4.5.4 Caracterização química

4.5.4.1 *Screening* fitoquímico

As espécies vegetais foram submetidas à extração por maceração assistida por ultrassom, com emprego do etanol a 70% como solvente, em relação de hidromódulo de 1/10. Posteriormente foram submetidos a métodos de avaliação qualitativos e semiquantitativos dos constituintes químicos (catequinas, cumarinas, esteroides, fenóis, flavononóis, saponinas, taninos hidrolisáveis, terpenos) (MATOS, 2009; REGINATTO, 2017).

4.5.4.2 Teor de polifenóis totais

Os extratos secos foram submetidos à avaliação quantitativa da concentração de polifenóis totais por meio de reagente de Folin-Ciocalteu e carbonato de sódio a 20%, por espectrofotometria (espectrofotômetro UV-Vis Lambda 35, Pekin Elmer) a 760 nm, após 2h de reação (ABREU et al., 2006). Os resultados foram expressos como equivalente de ácido gálico (%), calculados a partir de uma curva padrão de ácido gálico (GA) (1 a 30 µg/mL), usada para obtenção da equação da reta ($y = 0,0393x - 0,0384$; $R^2 = 0,99$).

4.5.4.3 Teor de flavonoides

As concentrações de flavonoides totais foram determinadas utilizando solução metanólica de $AlCl_3$ 5%, com leituras realizadas em espectrofotômetro a 425 nm e os resultados expressos em miligramas de equivalência a quercetina (QE) por grama de extrato seco (ABREU et al., 2006).

4.5.4.4 Perfil cromatográfico

Foi realizada cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como fase estacionária, sílica gel F254, com 10 cm de comprimento e largura. Como fase móvel foi utilizado acetato de etila/ácido fórmico/água (45:2,5:2,5). A amostra foi analisada sob luz

UV365 (BRASIL, 2010). A análise qualitativa e quantitativa foi fundamentada no valor de Rf (índice de retenção), na coloração e intensidade relativa (int. rel.) dos cromatogramas, utilizando como comparação o Rf Padrão de epicatequina para espinheira santa e quercetina para carqueja.

4.6 Análise estatística

A tabulação dos dados foi feita através do *software* Microsoft Office Excel 2010, para a produção das figuras e tabelas. Todas as análises foram realizadas em triplicada. Os resultados foram expressos como a média $\pm$ desvio padrão e analisados utilizando o programa *Graph Pad Prism* 7.0. Análise de variância (ANOVA) e teste de comparações múltipla de Tukey foram utilizados para determinar diferenças significativas entre as médias.

5 RESULTADOS

5.1 Condições de comercialização

Na etapa de coleta dos dados de comercialização, foi evidenciado que o farmacêutico esteve presente em 10 (dez) estabelecimentos (90,1%) respondendo ao questionário; sendo que em 01 (um) local, estabelecimento F8, esse profissional estava ausente do estabelecimento para responder o questionário, o qual foi respondido por 01 (um) auxiliar em farmácia (9,9%).

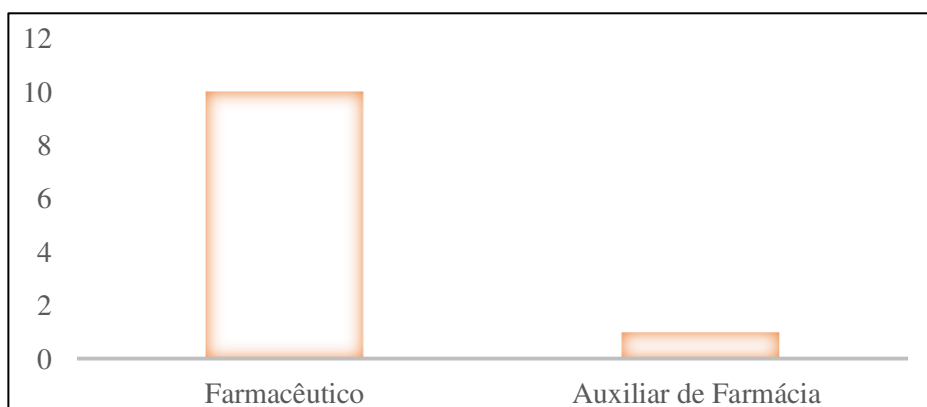


Figura 1. Percentual dos entrevistados por ocupação nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados, São Luís, Maranhão, Brasil, 2018. Fonte. Dados elaborados pelo autor (2018).

Foi possível identificar que todos os estabelecimentos possuíam o documento do CRF-MA do ano vigente e o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas; entretanto em relação a

Licença Sanitária foi evidenciado que apenas 04 (quatro) farmácias (F6, F8, F9, F10) (36,36%) estavam com o atestado atualizado (Tabela 3).

Tabela 3. Farmácias de São Luís, Maranhão, Brasil, inventariadas quanto aos documentos obrigatórios para o funcionamento da RDC nº 44/2009 da ANVISA.

Documento	Farmácias (n:11)			
	Sim	%	Não	%
Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) da ANVISA	11	100	0	0
Certidão de Regularidade do CRF - MA	11	100	0	0
Licença Sanitária - Vigilância Estadual ou Estadual	4	36,36	7	63,64
Manual de Boas Práticas Farmacêuticas	11	100	0	0

Fonte. Dados elaborados pelo autor (2018)

Na avaliação das condições de armazenamento referente ao registro diário e obrigatório da temperatura e umidade, foi constatado que todas as farmácias realizavam o controle, tanto nas áreas de venda quanto nas de produção dos medicamentos.

Em relação à forma de aquisição dos produtos naturais pelos clientes nas farmácias selecionadas nesse estudo, foi referido que a indicação dos funcionários (72,72%) foi a principal forma de dispensação, seguida pela prescrição médica (18,18%) e venda livre (9,1%) (Figura 2).

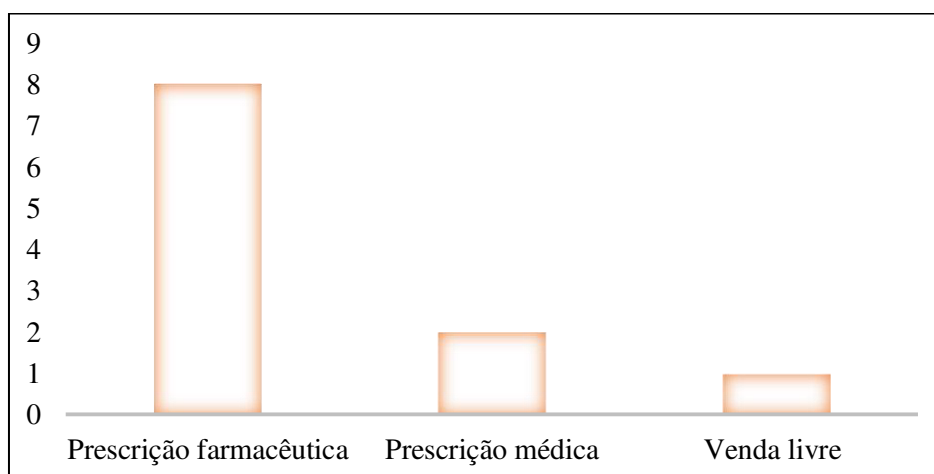


Figura 2. Forma de aquisição dos produtos de origem vegetal pelos clientes nas farmácias, São Luís, Maranhão, 2018. Fonte. Dados elaborados pelo autor (2018)

Nesse estudo foram avaliadas as orientações fornecidas na compra dos produtos

naturais, sendo possível constatar que os entrevistados referem fornecerem as mais diversas orientações durante a aquisição (Tabela 4), com destaque para os cuidados na posologia, interação medicamentosa, armazenamento e indicação terapêutica (17,4%).

Tabela 4. Orientação dada na aquisição dos produtos de origem vegetal nas farmácias selecionadas, São Luís, Maranhão, Brasil, 2018.

Orientações aos clientes	Farmácia	%
Cuidados na posologia	11	17,4
Interação medicamentosa	11	17,4
Armazenamento	11	17,4
Indicação terapêutica	11	17,4
Reações adversas	6	9,5
Uso de outros medicamentos	5	8,0
Duração do tratamento	2	3,2
Evitar uso de álcool	1	1,5
Interação com alimentos	5	8,2
Total	63	100

Fonte. Dados elaborados pelo autor (2018)

Ao serem questionados sobre as normativas nas farmácias investigadas nesse estudo, se os entrevistados tinham conhecimento da RDC nº 26 e RDC nº 71, 100% e 90,90%, respectivamente, referem contato prévio com as normas.

Tabela 5. Conhecimento referido pelos entrevistados nas farmácias selecionadas, em relação à legislação sanitária dos produtos de origem vegetal, São Luís, Maranhão, 2018,

Legislação	Farmácias			
	Sim	%	Não	%
RDC 71/2009 ANVISA	11	100%	0	0%
RDC 26/2014 ANVISA	10	90,90%	1	9,1%

Fonte. Dados elaborados pelo autor (2018)

Na coleta de dados referente aos produtos naturais de origem vegetal mais comercializados para o tratamento de doenças do aparelho digestivo, após a realização das 11 entrevistas, foram referidas como espécies vegetais mais utilizadas *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira santa), em 11 estabelecimentos farmacêuticos, seguida de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja), *Peumus boldus* M. (boldo), *Rhamnus purshiana* DC (cáscara sagrada), *Cassia angustifolia* Vahl. (sene) e *Cynara scolymus* L. (alcachofra) (Tabela 6).

Tabela 6. Principais espécies vegetais comercializadas para tratamento de doenças do

aparelho digestivo nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados, São Luís, Maranhão, 2018.

Nome científico/Nome vernacular	Forma Farmacêutica	Indicação terapêutica referida pelos entrevistados
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja)	Extrato seco em cápsula	gastrite, complicações gastrointestinais, indigestão, azia
<i>Cynara scolymus</i> L. (alcachofra)	Extrato seco em cápsula	náuseas, vômitos e intoxicação alimentar e indigestão
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa)	Extrato seco em cápsula	problemas gástricos, úlcera, indigestão, gastrite, dores no estômago
<i>Peumus boldus</i> M. (boldo)	Droga vegetal e extrato seco em cápsula	azia, dores de estômago, constipação, diarreia
<i>Rhamnus purshiana</i> DC. (cáscara-sagrada)	Extrato seco em cápsula	constipação, indigestão
<i>Senna alexandrina</i> Mill. (sene)	Extrato seco em cápsula	constipação

Fonte. Dados elaborados pelo autor (2018)

A partir dos dados da tabela 6, com reconhecimento que *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) são as espécies mais frequentemente comercializadas para doenças do aparelho digestivo, amostras dessas espécies foram adquiridas e analisadas quanto as determinações normativas da RDC nº 67/2007 de rotulagem, constatando que não apresentavam algumas informações exigidas na legislação. (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação de rotulagem de amostras comerciais de cápsulas de extrato seco e droga

vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) comercializadas para tratamento de doenças do aparelho digestivo nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados, São Luís, Maranhão, 2018.

Dados de rotulagem exigidos pela RDC nº 67/2007	F1	F6	F8
Nome do prescritor	Ausente	Ausente	Ausente
Nome do paciente	Presente	Presente	Presente
Número do registro da formulação no Livro de Receituário	Ausente	Ausente	Ausente
Data da manipulação	Presente	Presente	Presente
Prazo de validade	Presente	Presente	Presente
Componentes da formulação (classificação botânica) com respectivas quantidades	Presente	Presente	Presente
Número de unidades	Presente	Presente	Presente
Peso ou volume contido	Presente	Presente	Presente
Posologia	Presente	Ausente	Ausente
Identificação da farmácia	Presente	Presente	Presente
CNPJ/ Endereço completo	Presente	Presente	Presente
Nome do farmacêutico responsável técnico com respectivo número no Conselho Regional de Farmácia	Presente	Presente	Presente

Fonte. Brasil (2007)

As amostras de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) das farmácias F6 e F8 não informaram a posologia das medicações. Apenas as amostras de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) da F8 continham o alerta sobre proibição de uso dessas espécies durante a gravidez. Todas as amostras apresentaram as informações sobre o responsável técnico, farmacêutico, com seu devido CRF, atendendo as legislações vigentes. A amostra de carqueja da farmácia F1 informou na embalagem a isenção de lactose como excipiente (Tabela 7).

Em dois estabelecimentos (F1 e F8) foi disponibilizado, no momento da aquisição das amostras, folheto informativo sobre os cuidados que devem ser realizados com os medicamentos adquiridos, informações sobre formas de armazenamento, possíveis interações

medicamentosas, uso racional, entre outros.

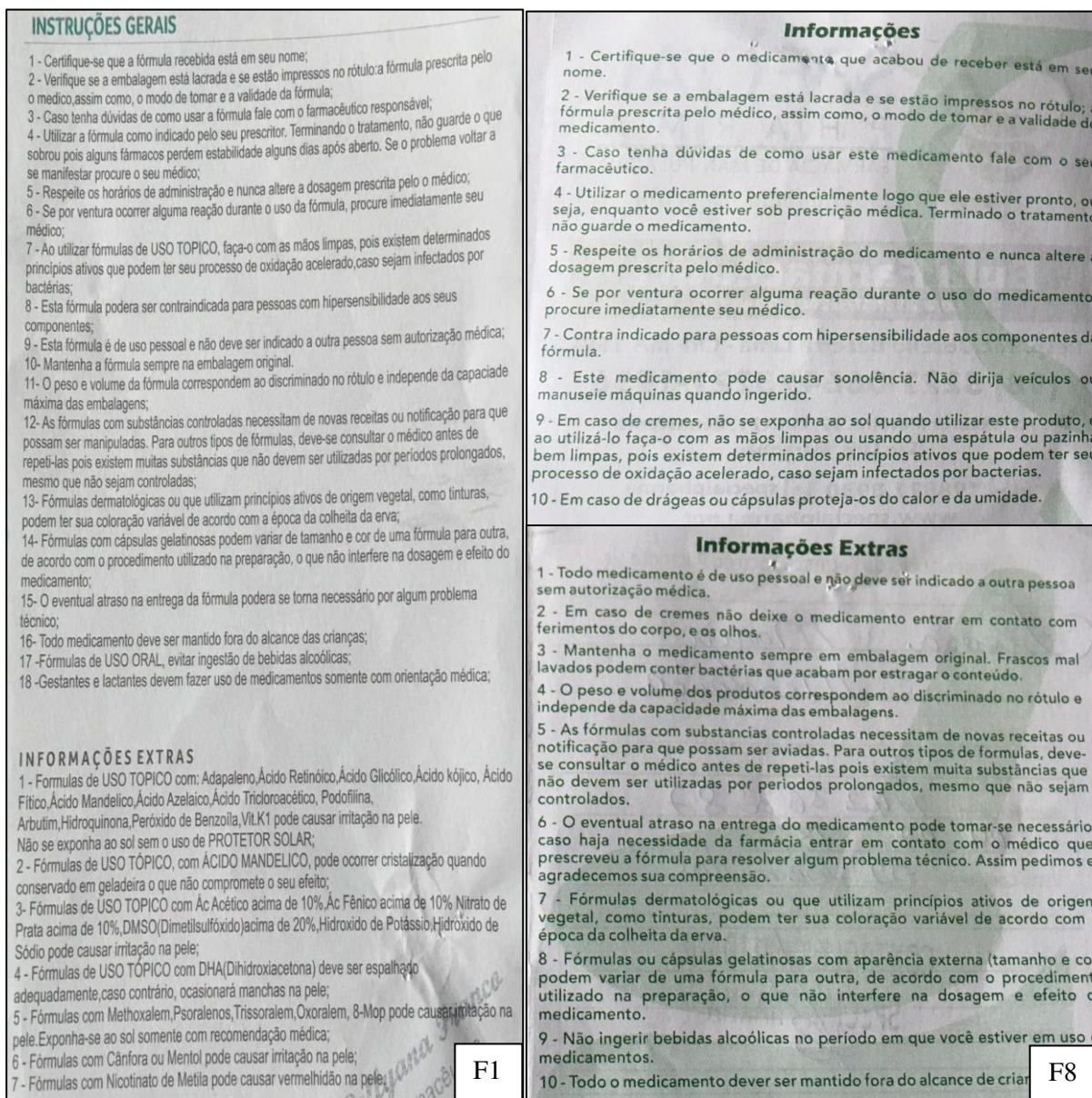


Figura 3. Folheto informativo os cuidados que devem ser realizados com os medicamentos adquiridos na farmácia codificada como F1 e F8 em São Luís, Maranhão, 2018.

No desenvolvimento desse estudo, foi constatada a representatividade comercial atribuída aos produtos naturais de origem vegetal nas farmácias selecionadas, sendo disponibilizadas peças publicitárias para divulgação dos produtos, tais como folhetos na farmácia F1 (Figura 4).



Figura 4. Folheto informativo disponibilizado para distribuição ao público na farmácia codificada como F1 em São Luís, Maranhão, 2018. Fonte: fotografia registrada pelo autor (2018).

5.2 Qualidade das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa)

5.2.1 Análises macroscópicas das amostras de cápsulas de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa)

Na avaliação sensorial foi constatado que a amostra de *Baccharis trimera* adquirida na F1 apresentou índices de deterioração, com a presença de materiais estranhos, sendo observada a vista desarmada e com ajuda de estereomicroscópio a presença de artropódes dentro das cápsulas (Figura 5). As demais amostras não apresentaram indícios de deterioração, com uniformidade de cor.





Figura 5. Presença de material estranho em amostra de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) adquirida no estabelecimento F1, São Luís, Maranhão, 2018. **A:** vista desarmada; **B:** esteromicroscópio. Fonte: Fotografia registrada pelo autor (2018)

Na análise da granulometria, as amostras de carqueja e espinheira santa foram classificadas em pó fino e grosso (BRASIL, 2010). Foi evidenciado, também, que as amostras de carqueja e espinheira santa da F1 apresentavam quantidade muito grande de excipientes (Tabela 8).

Tabela 8. Avaliação macroscópicas (cor, tamanho e homogeneidade) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018

Nome científico Nome vernacular	Farmácias*	Análises macroscópicas		
		Cor**	Tamanho	Homogeneidade
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (Carqueja)	F1	7500C	Pó fino	+
	F6	7532C	Pó grosso	-
	F8	7532C	Pó grosso	-
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reissek (Espinheira santa)	F1	7500C	Pó fino	-
	F6	7511C	Pó grosso	+
	F8	7532C	Pó grosso	-

*farmácias (F1-F8: códigos das farmácias selecionadas); **escala de cor de Pantone (PANTONE, 2017); + = produto homogêneo; - = produto não homogêneo

5.2.2 Avaliação microbiológica das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa)

As amostras estudadas foram analisadas quanto à contagem de bactérias heterotróficas

e fungos, expressando os resultados em Unidades Formadoras de Colônia por grama (UFC/g), com limites de ≤ 105 UFC/g e ≤ 103 UFC/g, respectivamente, e pesquisa de microrganismos patogênicos que devem estar ausentes: bactérias termotolerantes, *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (BRASIL, 2010a).

A análise microbiológica das amostras de espinheira santa e carqueja evidenciaram que estão de acordo com as especificações dos valores de referência para drogas vegetais da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a).

Tabela 9. Avaliação microbiológica das amostras comerciais de cápsula de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) dos estabelecimentos farmacêuticos de São Luís, Maranhão, 2018.

Parâmetros	Análise presuntiva	Microrganismos heterotróficos	Coliforme s totais	Coliformes termotolerantes	Análise fúngica
Meio de cultura	Caldo Lauryl	Plate Count Agar	Caldo Verde Brilhante	Caldo <i>Escherichia coli</i> (EC)	Ágar Sabouroud
F1 CA	Ausente	$3,4 \times 10^3$	Ausente	Ausente	$\leq 10^3$ UFC/g
F6 CA	Ausente	$3,2 \times 10^3$	Ausente	Ausente	$\leq 10^3$ UFC/g
F8 CA	Ausente	$3,1 \times 10^3$	Ausente	Ausente	$\leq 10^3$ UFC/g
F1 ES	Ausente	$3,0 \times 10^3$	Ausente	Ausente	$\leq 10^3$ UFC/g
F6 ES	Ausente	$3,4 \times 10^3$	Ausente	Ausente	$\leq 10^3$ UFC/g
F8 ES	Ausente	$3,5 \times 10^3$	Ausente	Ausente	$\leq 10^3$ UFC/g

* Valores de referência da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). Bactérias heterotróficas: presença ou ausência (Metodologia: tubos múltiplos); Contagem de bactérias heterotróficas: $\leq 10^5$ UFC/g (Metodologia: Pour plate/PCA); Coliformes totais: Presença ou ausência (Metodologia: tubos múltiplos/ Caldo verde brilhante); Bactérias termotolerantes: Presença ou ausência (Metodologia: Tubos múltiplos/ caldo EC); Bolores e leveduras: $\leq 10^3$ UFC/g (Metodologia: Ágar Sabouroud/ Dextrose).

Na análise do peso médio das cápsulas, foi constatado que as amostras de carqueja adquirida na F1 (F1CA) e amostras de carqueja adquirida na F8 (F8CA) apresentaram peso médio em discordância com especificações dos rótulos, enquanto as outras estavam de acordo com o especificado na embalagem e variação de peso dentro do permitido pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) (Tabela 10).

Tabela 10. Peso médio e rotulado das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de

Baccharis trimera (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.

Farmácias*	Peso médio (g)**	Peso rotulado (g)
F1CA	0,366 ± 0,01	0,4
F6CA	0,285 ± 0,02	0,3
F8CA	0,329 ± 0,02	0,3
F1ES	0,408 ± 0,02	0,4
F6ES	0,378 ± 0,07	0,4
F8ES	0,409 ± 0,01	0,4

*farmácias (F1-F8CA: Carqueja; F1-F8ES: Espinheira santa, códigos das farmácias selecionadas); ** resultados expressos como média ± desvio padrão

5.3 Análises químicas e físico-químicas das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa)

Na avaliação da qualidade quanto ao parâmetro de pureza, a Farmacopeia Brasileira exige, também, as análises do índice de espuma, umidade e teor de cinzas totais (Tabela 9) (BRASIL, 2010a).

Para avaliação do índice de espuma, utilizou os parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira, onde é definido que para espumas superiores a 1 cm nos tubos de ensaio depois do teste, o resultado é >100; caso a altura seja inferior a 1 cm, o índice de espuma é <100 (BRASIL,2010). No nosso estudo, a amostra de carqueja dos estabelecimentos F6 (F6CA) apresentou o índice de espuma inferior a 1 cm e as demais amostras com o índice acima de 1cm, inclusive as amostras de espinheira santa de todos os estabelecimentos.

Na avaliação do teor de água, todas as amostras estavam com percentual de umidade acima de 5% (Tabela 11).

Tabela 11. Parâmetros físico-químicos (índice de espuma, teor de água e cinzas totais) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.

Nome científico Nome vernacular rotulado	EF	Teor de água (%)**	Cinzas totais (%)**	Índice de espuma
<i>Baccharis trimera</i>	F1	8,1 ± 0,14	0,53 ± 0,01	>100
(Less.) DC.	F6	6,6 ± 0,21	3,78 ± 0,11	< 100
(carqueja)	F8	7,7 ± 0,35	14,4 ± 0,04	>100
<i>Maytenus ilicifolia</i>	F1	6,1 ± 0,14	18,7 ± 0,07	> 100
Mart. ex Reissek	F6	9,2 ± 0,35	0,50 ± 0,02	>100
(espinheira-Santa)	F8	7,2 ± 0,35	7,80 ± 0,14	> 100

*EF: códigos das farmácias selecionadas; ** resultados expressos como média ± desvio padrão.

Com relação ao ensaio de cinzas, os valores foram de 0,53% ± 0,01 a 7,80% ± 0,14; sendo que o percentual preconizado varia de 3% a 14% para outras espécies vegetais, segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

5.3.1 Teor de flavonoides e polifenóis das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luis, Maranhão

As dosagens de polifenóis totais evidenciaram divergências significativas nas 03 (três) amostras de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (Carqueja) (Tabela 12). Os teores de flavonoides totais também mostraram que houve divergência significativa das amostras (Tabela 12); o que evidencia as amostras em estudos apresentam grandes variações na quantidade de flavonóides totais.

Tabela 12. Teor de polifenóis (mgGA)/g e teor de flavonoides (mgQE)/g das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018

Nome científico Nome vernacular rotulado	Formas de apresentação	EF*	Teor de polifenóis totais µg/mL (Ácido Gálico)	Teor de flavonoides µg/mL (Quercetina)
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja)	Extrato seco	F1	1,20 ± 0,09***	0,07 ± 0,02**
	Droga vegetal	F6	1,84 ± 0,04***	1,51 ± 0,14***
	Droga vegetal	F8	4,94 ± 0,02***	0,60 ± 0,08***
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek (espinheira-santa)	Extrato seco	F1	3,28 ± 0,86	0,40 ± 0,08*
	Extrato seco	F6	2,93 ± 0,22	0,72 ± 0,08
	Droga vegetal	F8	3,47 ± 0,78	1,06 ± 0,17*

*farmácias F1-F8: códigos das farmácias selecionadas; ** resultados expressos como média ± desvio padrão;

5.3.2 Perfil fitoquímico das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa)

Para a avaliação dos parâmetros de integridade e pureza fundamentados nas classes de metabólitos secundários nas amostras em estudo foram realizados ensaios fitoquímicos, indicando variação qualitativa e semiquantitativa de composição química nas amostras em estudo perspectiva de avaliar as classes de metabólitos secundários presentes nas amostras em estudo (Tabela 13).

Nas amostras de carqueja da farmácia F1 (F1CA) foram evidenciadas reações positiva para taninos condensados, cumarinas e alcaloides, flavonas e saponinas. Já as amostras de carqueja da farmácia F6 (F6CA) apresentaram as mesmas reações para os metabolitos presentes na farmácia F1 (F1CA), divergindo apenas na presença de esteroides observada nas amostras do estabelecimento. Nas amostras de carqueja do estabelecimento F8, foi evidenciado resultado positivo para catequinas, esteroides, taninos condensados, flavonas, catequinas, saponinas e alcaloides (Tabela 13).

A amostra de espinheira-santa do estabelecimento F1 (F1ES) apresentou reações positiva para taninos condensados, flavononois, flavononas, cumarinas, triterpenoides, e alcaloides e moderadamente positiva para saponinas. A amostra do estabelecimento F6 (F6ES) demonstrou reações fracamente positiva (+) para catequinas, flavononas, cumarina, saponinas e moderadamente positiva para alcaloides e triterpenoides. Já a amostra de espinheira santa do estabelecimento F8 (F8ES) teve reações moderadamente positiva para alcaloides, saponinas, esteroides, cumarinas e reações fracamente positivas para flavononas e taninos condensados (Tabela 13).

Tabela 13. Ensaios qualitativos e semiquantitativos dos constituintes químicos das soluções hidroalcoólicas obtidas de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) por maceração com hidromódulo 1:10, nos estabelecimentos farmacêuticos de São Luís, Maranhão, 2018.

Metabólitos Secundários	Estabelecimentos farmacêuticos					
	F1CA*	F6CA	F8CA	F1ES	F6ES	F8ES
alcaloides	++	++	+++	+	+	++
antocianinas e antocianidinas	-	-	-	-	-	-
catequinas	-	+	-	-	++	+
chalconas e auronas	-	-	-	-	.-	-
cumarinas	-	-	-	+	+	++
esteroides	+	+	++	-	-	++
flavonas, flavonóis, xantonas	-	-	-	-	+	-
flavononas	-	-	+	+	+	+
flavononois	-	-	-	+	-	-
leucoantocianidinas	-	-	-	-	-	-
saponinas	++	+	++	++	+	++
taninos condensados	+	++	+	+	++	+
taninos hidrolisáveis	-	-	-	-	-	-
triterpenos	+	++	-	+	++	-

*F1CA: amostra de carqueja adquirida na farmácia codificada como F1, F6CA: amostra de carqueja adquirida na farmácia codificada como F6, F8CA: amostra de carqueja adquirida na farmácia codificada como F8), F1ES: amostra de espinheira-santa adquirida na farmácia codificada como F1, F6ES: amostra de espinheira-santa adquirida na farmácia codificada como F6, F8ES: amostra de espinheira-santa adquirida na farmácia codificada como F8.

5.3.3 Cromatogramas das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.

Na tabela 14, apresenta os resultados dos cromatogramas obtidos com as amostras comerciais de carqueja e espinheira-santa, com valores de Rf (razão entre a distância percorrida pela substância e a distância percorrida pela fase móvel), coloração e intensidade relativa das manchas reveladas.

Tabela 14. Valores de Rf de substâncias visualizado por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroalcoólicos obtidos das amostras de cápsulas de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa) adquiridas estabelecimentos F1, F6, F8 de São Luis, estado do Maranhão.

AMOSTRAS	MANCHA 1 (Rf)	MANCHA 2 (Rf)	MANCHA 3 (Rf)	MANCHA 4 (Rf)	MANCHA 5 (Rf)
F1CA	0,40	0,51	0,64	0,74	0,81
F6CA	0,24	0,51	0,64	0,74	0,81
F8CA	0,24	0,51	0,64	0,74	0,81
F1ES	0,17	0,26	0,40	0,71	-
F6ES	0,17	0,26	-	-	-
F8ES	0,17	0,26	0,40	0,71	0,85

Alíquota de 10 µL; Fase móvel: acetato de etila/ácido fórmico/água (45:2, 5:2, 5); fase estacionária: Sílica gel 60 F254– MERCK; Revelador: UV365.

As amostras do estabelecimento F6 e F8 avaliadas apresentaram perfis cromatográficos semelhantes ao da *Baccharis trimera*, padrão com manchas de Rf igual a 0,24 comparáveis ao Rf do padrão 3-o-metil-quercetina, com valor de 0,3, indicando a presença do marcador químico nas amostras avaliadas. Nas amostras de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek do estabelecimento F8 apresentou o Rf de 0,85 comparáveis com o valor de 0,88 do padrão epicatequina, que é utilizado como marcador da espécie vegetal.

6 DISCUSSÃO

Segundo a Lei nº 5.991/73 (BRASI, 1973) e Lei nº 13.021/14 (BRASIL, 2014) é obrigatória à presença do farmacêutico durante todo horário de funcionamento do

estabelecimento farmacêutico (farmácias e drogarias). A exigência da presença do farmacêutico é inquestionável dado o reconhecimento que nas várias áreas de atuação farmacêutica, no contexto da saúde, encontramos a Atenção Farmacêutica que deve ser efetivamente introduzida nos serviços das farmácias e drogarias, principalmente servindo de alerta para o uso racional de medicamentos, buscando o desenvolvimento de um acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa utilizada pelo indivíduo buscando avaliar e garantir a necessidade, a segurança e a efetividade no processo de utilização de medicamentos; satisfazendo, assim, as necessidades sociais ajudando os indivíduos a obter melhores resultados durante a farmacoterapia (SANTOS, 2010; PERIAGO, 2011; LOPES JÚNIOR, 2013; OLIVEIRA, 2015).

No nosso estudo, constatamos que essa exigência não está sendo cumprida em um estabelecimento (F8), com ausência de farmacêutico. Mas, vale enfatizar, que a presença de tal profissional, não assegura necessariamente o exercício da atuação qualificada no âmbito da Atenção Farmacêutica, o que não constituía a proposta desse estudo.

Para o funcionamento de estabelecimentos farmacêuticos é necessário, também, atendimento a legislações específicas, que exigem a documentos obrigatórios especificados na RDC nº44/2009 da ANVISA (BRASIL, 2009c), tais como: Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) expedida pela ANVISA, Licença ou Alvará Sanitário do órgão Estadual ou Municipal de Vigilância Sanitária, Certidão de Regularidade Técnica, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da respectiva jurisdição e Manual de Boas Práticas Farmacêuticas, conforme a legislação vigente e as especificidades de cada estabelecimento (BRASIL, 2009c). A Certidão de Regularidade Técnica dos Conselhos Regionais de Farmácia, que apresenta os dados do responsável técnico e seu horário de assistência, bem como a Licença Sanitária que atesta as condições físicas, estruturais e sanitárias das farmácias e drogarias deve ser renovada anualmente junto aos órgãos de fiscalização (BRASIL, 1973; 2009c).

Os resultados do nosso estudo constataam que todos os estabelecimentos estavam com a Certidão de Regularidade Técnica do CRF-MA atualizada, indicativo da fiscalização do exercício profissional realizada pelo órgão tem sido feita de maneira mais efetiva (Tabela 2).

Foi constatado que menos da metade dos estabelecimentos farmacêuticos, obtinham a Licença ou Alvará Sanitário (Tabela 2), justificada pelos entrevistados que tal fiscalização era solicitada pelas farmácias, mas não atendida. Essa ausência de alvará sanitário dificulta a compra de matérias primas, principalmente nas farmácias de manipulação, uma vez que os

distribuidores só comercializam os produtos mediante a apresentação de vários documentos legais, este fato caracteriza que as ações de inspeção sanitária precisam ser mais eficientes pelos órgãos municipal e estadual.

Na avaliação das condições de funcionamento das farmácias inventariadas quanto ao controle de unidade e temperatura, evidenciamos todas fazem controle de temperatura e umidade, corroborando com estudos locais (GONÇALVES, 2015; BATALHA, 2017).

O controle de umidade e temperatura em estabelecimentos farmacêuticos é fundamental, pois podem interferir diretamente na conservação das drogas vegetais e preparações derivadas, possibilitando o processo de degradação dos princípios ativos, logo, com perda de qualidade. O ambiente úmido pode gerar no material vegetal contaminação microbiana ou degradação dos constituintes químicos (SILVA et al., 2013). As espécies contendo óleos essenciais e alcaloides quando não são conservadas a baixas temperaturas resultam em perdas significativas dos constituintes químicos (SILVA et al., 2013; OLIVEIRA; AKISUE, 2014).

Os resultados do nosso estudo constataam que nos estabelecimentos selecionados, predominantemente, a venda produtos vegetais é realizada pela indicação dos farmacêuticos (72,72%). O Conselho Federal de Farmácia declara a atuação do farmacêutico na indicação de medicamentos fitoterápicos em farmácia magistrais através da Resolução nº 467/2007 que define, regulamenta e estabelece as atribuições e competências do farmacêutico na manipulação de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2007). Segundo a Resolução nº 546/2011 do CFF, o farmacêutico pode dispensar a planta medicinal ou fitoterápica isentos de prescrição médica através de indicação farmacêutica (BRASIL, 2011a).

A indicação de produtos para fins medicinais por outros profissionais de saúde que não o médico, tem sido motivo de grandes debates. Nesse segmento, a Resolução nº 585/2013 do Conselho Federal de Farmácia (BRASIL, 2013b), define que a prescrição farmacêutica, é compreendida como “ato pelo qual o farmacêutico seleciona e documenta terapias farmacológicas e não farmacológicas, e outras intervenções relativas ao cuidado à saúde do paciente, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde”.

A Resolução nº 586/2013 do Conselho Federal de Farmácia (BRASIL, 2013c), estabelece que:

Art. 5º - O farmacêutico poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais - alopáticos ou dinamizados -, plantas medicinais, drogas vegetais e outras categorias ou relações de medicamentos que venham a ser aprovadas pelo órgão sanitário federal para prescrição do farmacêutico.

§ 1º - O exercício deste ato deverá estar fundamentado em conhecimentos e habilidades clínicas que abranjam boas práticas de prescrição, fisiopatologia, semiologia, comunicação interpessoal, farmacologia clínica e terapêutica.

§ 2º - O ato da prescrição de medicamentos dinamizados e de terapias relacionadas às práticas integrativas e complementares, deverá estar fundamentado em conhecimentos e habilidades relacionados a estas práticas.

Art. 6º - O farmacêutico poderá prescrever medicamentos cuja dispensação exija prescrição médica, desde que condicionado à existência de diagnóstico prévio e apenas quando estiver previsto em programas, protocolos, diretrizes ou normas técnicas, aprovados para uso no âmbito de instituições de saúde ou quando da formalização de acordos de colaboração com outros prescritores ou instituições de saúde.

§ 1º - Para o exercício deste ato será exigido, pelo Conselho Regional de Farmácia de sua jurisdição, o reconhecimento de título de especialista ou de especialista profissional farmacêutico na área clínica, com comprovação de formação que inclua conhecimentos e habilidades em boas práticas de prescrição, fisiopatologia, semiologia, comunicação interpessoal, farmacologia clínica e terapêutica.

A referência textual dessas determinações normativas referentes ao ato da prescrição farmacêutica, com destaques sublinhados no texto transcrito, alerta que tal ato está condicionado a exigências bem definidas. A comprovação da elevada indicação de produtos de origem vegetal pelos entrevistados no nosso estudo certamente merece atenção para investigação desse ato estar vinculado ao cumprimento das exigências legais.

Nesse segmento, vale enfatizar que nesse estudo evidenciamos como plantas comercializadas para o tratamento de distúrbios do aparelho digestivo: *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira santa), *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja), *Peumus boldus* M. (Boldo), *Rhamnus purshiana* DC (cáscara sagrada), *Cassia angustifolia* Vahl (sene) e *Cynara scolymus* L. (alcachofra) (Tabela 5). Os compêndios oficiais, indicam que as espécies em questão representam espécies isentas de prescrição médica, o que não isenta a capacidade de desenvolvimento de reações de toxicidade. Sendo assim, cabe ao profissional farmacêutico o conhecimento sobre esses possíveis efeitos toxicológicos, no momento da prescrição dessas

espécies vegetais.

Maytenus ilicifolia Mart. ex. Reissek (nome vernacular: espinheira santa) é uma planta nativa do sul do Brasil, Uruguai, Paraguai e norte da Argentina. O nome espinheira-santa é devido às folhas possuírem bordas com espinhos e propriedades medicinais (MAGALHÃES, 2002; NASCIMENTO et al., 2005). É amplamente utilizada na prática popular em distúrbios gástricos: gastrite, indigestão, dispepsia, atonia, hiperacidez, úlceras gástricas e úlceras duodenais (LORENZI; MATOS, 2008; SANTOS et al., 2009; JORDÃO et al., 2012).

As pesquisas com espinheira santa foram iniciadas na década de 60, para o tratamento de úlceras e até mesmo do câncer; com estudos iniciais demonstrando compostos bioativos, os quais, em doses baixas, mostraram potente atividade antitumoral e antileucêmica (LORENZI; MATOS, 2008). Para Gomes et al. (2008), o uso medicinal mais comum da espinheira santa é para o tratamento de gastrites, úlceras gástricas e duodenais, afecções renais e hepáticas, além de ser um laxante leve.

A ação farmacológica de *Maytenus ilicifolia* em úlcera péptica e gastrite envolve mais de um mecanismo de ação, ainda não conclusivamente elucidados, atribuída as diferentes substâncias, não somente a um princípio ativo específico (SANTOS-OLIVEIRA et al., 2009).

Estudo *in vivo* de Tabach; Oliveira (2003) com extrato hidroalcoólico de *Maytenus ilicifolia* nas doses de 140, 280 e 420 mg/kg (via intraperitoneal), segundo modelo de indução de estresse em ratos, resultou em aumento significativo do volume e pH da secreção gástrica, confirmando a atividade antiulcerogênica dessa planta.

Baccharis trimera (Less.) DC. (Asteraceae), popularmente conhecida como carqueja, é nativa do sul e sudeste do Brasil (LORENZI, 2000) e ocorre espontaneamente em áreas de Cerrado e de Mata Atlântica do estado de São Paulo. É amplamente utilizada na prática popular na forma de infusões, contra problemas hepáticos, disfunções estomacais e intestinais, apresentando ação antirreumática, estomáquica, anti-helmíntica, contra problemas do fígado além de ser considerada boa também para gripe, debilidade física, anemia, anorexia, hanseníase e age como coadjuvante contra anemia, diabetes, obesidade, gota, úlceras e afecções cutâneas (LADEIRA, 2002; DICKEL et al. 2007; TORRES, 2014). Utilizada para as afecções do estômago, do aparelho digestivo, como analgésico gástrico, anti-inflamatório intestinal, azia, antiespasmódico, obstipação (NOVAIS et al., 2004; CARVALHO et al., 2005; PINELA et al., 2011).

Ensaios biológicos com *Baccharis trimera* revelaram algumas atividades

farmacológicas, evidenciando ações antiinflamatória, analgésica, antimutagênica, vasorelaxante da musculatura lisa (TORRES et al. 2000, HNATYSZYN et al. 2003), hipoglicemiante (BARBOSA FILHO et al., 2005; OLIVEIRA et al. 2005), antiviral e antioxidante (MELO et al., 2001), antirreumática (COELHO et al., 2004), gastroprotetora (GONZÁLES et al., 2000), hepatoprotetora e bactericida (AVANCINI et al., 2000). Por sua grande utilização medicinal, *Baccharis trimera* foi incluída na primeira e na quarta edições da Farmacopéia Brasileira (BRANDÃO et al., 2006).

A carqueja possui baixa toxicidade por via oral, porém uma moderada toxicidade por via intraperitoneal foi observada. Esse efeito tóxico foi comprovado em estudo com a administração do extrato de carqueja em ratas, ocasionando efeito abortivo, sendo contraindicada durante a gestação e a lactação (PERON et al., 2008).

Peumus boldus (Lamiaceae), conhecido como o boldo verdadeiro, utilizado popularmente como anti-inflamatório, antipirético, hepatoprotetor, anticarcinogênico, antioxidante (SRIVASTAVA et al., 2011; TEIXEIRA et. al., 2016) e para tratar infecções do sistema digestivo (FERNÁNDEZ, 2009). Suas folhas são ricas em flavonoides, óleos essenciais e alcaloides (SCHMEDA-HIRSCHMANN et al., 2003). Segundo O'Brien (2006), os princípios ativos de *Peumus boldus* são os alcaloides. Dentre eles, a boldina é o mais abundante, representando cerca de 12 - 19% do total de alcaloides presentes na planta, considerada responsável pelas ações digestivas, tanto de secreções gástricas e biliares, como na motilidade intestinal; estando associada com a atividade antioxidante (SOTO et al., 2014) e aos efeitos de proteção digestiva e hepática (PETIGNY et al., 2014). É importante observar que os estudos toxicológicos sugerem que o consumo de chá de boldo deva ser feito com moderação e cuidado, principalmente no primeiro trimestre da gravidez e no uso por tempo prolongado pelos grandes indícios de teratogenia e hepatotoxicidade (RUIZ et al., 2011).

Rhamnus purshiana DC (Rhamnaceae), conhecida por cáscara-sagrada, é nativa da costa oeste dos Estados Unidos, representa espécie vegetal de larga ocorrência no Brasil, sendo evidenciados nas cascas dos caules os cascarosídeos, constituintes hidroxiantracênicos, como compostos predominantes que possuem marcante atividade laxante (FALKENBERG, 2010a). O efeito laxante agressivo dessa espécie, dada ação direta sob mucosa intestinal, é acompanhado de dores abdominais e diarreia severa, ocasionando a perda de água e desequilíbrio de eletrólitos e vitaminas, representando riscos e perigos ao usuário (LÔBO, 2012).

Senna alexandrina Mill. (Leguminosae), nome vernacular: sene, tem uso popular como diurética, nas afecções hepáticas e laxantes (GUARIM, MORAIS, 2003; BIESKI et al., 2012). Apresentam na composição química substâncias antraquinônicas livres e combinados: crisofanol, aloe-emodina, antranol, reina antrona-8, glicosídeo, mucilagens, resinas, flavonóides como o canferol, glicosídeos naftalênicos, pinitol e açúcares redutores (LORENZI, MATOS, 2008). É uma das plantas mais referidas como laxante, por não provocar inflamações secundárias, muito comuns, aos laxantes sintéticos; sendo indicada na constipação por inércia intestinal e em condições que exigem facilidade de defecação como fissuras anais e hemorróidas. A espécie tem contraindicação na gravidez, aleitamento materno, enterite, apendicite, cistite, obstrução intestinal e dores abdominais inespecíficas; não sendo recomendado uso em crianças (ROCHA; ROCHA, 2006).

Cynara scolymus L. (Asteraceae), nome vernacular alcachofra, é oriunda do Mediterrâneo, com cultivo difundido mundialmente dado amplo uso para fins medicinais e alimentícios (CECHINEL FILHO et al., 2003); merecendo destaque as ações terapêuticas como colagoga e colerética, sendo usada no tratamento dos sintomas de dispepsia funcional e de hipercolesterolemia leve a moderada; tendo entre os principais componentes químicos os derivados do ácido cafeoilquínico, expressos em ácido clorogênico (BRASIL, 2014). Atua no intestino auxiliando nas dores abdominais, nas hepatopatias, indigestão, flatulências e perda de peso (SANTOS, 2014). A literatura relata leve efeito laxativo e ocorrência de dermatite de contato alérgica como eventos adversos no uso da alcachofra, o que restringe o uso (BALBINO; DIAS, 2010).

Revisões em compêndios oficiais e determinações normativas como Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a), Formulário de Fitoterápicos (ANVISA, 2011a), Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2017), Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado e Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado (BRASIL, 2014b) e Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2016b) evidenciam que as espécies mais comercializadas para distúrbios do aparelho digestivo identificadas nesse estudo (Tabela 5) estão inclusas em pelo mais de 01 (um) desses. Mas, como já referido anteriormente, a inclusão dessas espécies nesses compêndios não garante segurança aos usos.

A qualidade dos medicamentos de origem vegetal está vinculada a diversos fatores que englobam não somente eficácia e segurança terapêutica, mas todos aspectos envolvidos desde

a pesquisa até a sua utilização como produto pelo usuário (SONAGLIO et al. 2004). Dentro desses aspectos, a embalagem e a bula dos medicamentos possuem um papel fundamental, devendo atender exigências legais. Nesse sentido, a ANVISA tem editado diversas normativas, com destaque para a RDC nº 71/2009 (BRASIL, 2009d) que regulamenta a rotulagem de fitoterápicos industrializados e a RDC nº 26/2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2014a).

No nosso estudo, os profissionais relatam conhecimentos das determinações normativas que norteiam a fiscalização dos produtos fitoterápicos, entretanto na análise das embalagens dos produtos comercializados sob responsabilidade técnica de tais profissionais constatamos que alguns não obedecem a todas as determinações de rotulagem preconizadas nas legislações competentes (tabela 5).

A RDC nº 67/2007 da ANVISA que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias preconiza que toda preparação magistral deve ser rotulada com: a) nome do prescritor; b) nome do paciente; c) número de registro da formulação no Livro de Receituário; d) data da manipulação; e) prazo de validade; f) componentes da formulação com respectivas quantidades; g) número de unidades; h) peso ou volume contidos; i) posologia; j) identificação da farmácia; k) C.N.P.J.; l) endereço completo; m) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia. Toda preparação oficial deve conter os seguintes dados em seu rótulo: a) denominação farmacopéica do produto; b) componentes da formulação com respectivas quantidades; c) indicações do Formulário Oficial de referência; d) data de manipulação e prazo de validade; e) número de unidades ou peso ou volume contidos f) posologia; g) identificação da farmácia; h) C.N.P.J.; i) endereço completo do estabelecimento; j) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia (BRASIL, 2007).

Nesse estudo evidenciamos que alguns estabelecimentos farmacêuticos não forneceram todas as informações necessárias nas embalagens dos medicamentos (Tabela 7); situação também relatados em outros estudos (ZAUPA et al. 2000 a; ZAUPA et al. 2000 b; BELLO et al., 2002; NARITA et al., 2003), o que pode estar relacionadas ao despreparo do responsável técnico em detectar esses problemas e resolvê-los (NARITA et al. 2003).

Na avaliação sensorial das espécies vegetais selecionadas nesse estudo, todas sólidas,

foi evidenciado indícios de deterioração na amostra de carqueja da farmácia F1, com presença de aranha (artrópode) dentro das cápsulas (Figura 5). A contaminação por insetos pode acarretar deterioração do material por ser fonte de enzimas e de patógenos, podendo levar ao desenvolvimento de doenças; o que exige medidas adequadas de controle higiênico-sanitário para garantir a qualidade e segurança do produto desde a coleta, armazenamento e manipulação até o produto final (KNEIFEL et al., 2002).

De acordo com Farmacopeia Brasileira (2010) “Os fármacos vegetais são isentos de fungos, de insetos e de outras contaminações de origem animal. Salvo indicação em contrário, a porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2% m/m”.

Na análise da granulometria, somente as amostras de carqueja e espinheira santa das farmácias F6 e F8 foram classificadas como pó grosso, segundo a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a) (Tabela 8). As amostras apresentaram uniformidade de cor (PANTONE, 2017). A comprovação de diferenças marcantes de tamanho e cor é indicativo de erros na coleta e/ou processamento pós coleta, o que certamente altera a qualidade das amostras, como indicam estudos locais (GODINHO, 2014; GONÇALVES, 2016). Na avaliação da granulometria evidenciamos, ainda, que embora todos os produtos tenham sido referidos durante a aquisição como extrato seco, quando foi feito a análise de granulometria constatamos que as amostras de carqueja dos estabelecimentos F6 e F8 e a amostra de espinheira santa do estabelecimento F8 representam droga vegetal e não extrato seco como informado.

Na tabela 9 são apresentados os resultados das análises microbiológicas, nos quais se compreendem a contagem de microrganismos heterotróficos e de fungos, realizadas nas 06 (seis) amostras em estudo. A aprovação das amostras foi baseada nos critérios estabelecidos na Farmacopeia (BRASIL, 2010).

Os resultados da contagem de microrganismos aeróbios mesófilos, presentes nas amostras vegetais mencionadas (Tabela 12), não indicam contaminação acima do limite máximo permitido pela ANVISA, a qual determina que a contaminação por UFC para bactérias aeróbicas seja até 10^7 UFC por grama, sendo, portanto, todas as amostras aprovadas neste quesito.

Nos resultados referentes à presença de fungos nas amostras analisadas não houve crescimento fúngico, a farmacopeia (BRASIL, 2010) preconiza no máximo, 10^3 UFC/g para materiais vegetais destinados ao uso na forma de chás e infusões. Baixos índices de

contaminação presentes em produtos de origem vegetal indicam a boa qualidade do produto dos quais estarão garantidos os seus princípios ativos, bem como, os seus efeitos terapêuticos e a boa prática de produção em todos os seus processos desde a colheita até a sua armazenagem. Teoriza-se que tal resultado possa estar relacionado à boa qualidade da dessecação observada nas amostras testadas.

O controle de qualidade de plantas medicinais e/ou fitoterápicos deve utilizar os testes microbiológicos em todas as etapas da cadeia produtiva para verificar a contaminação por microrganismos que são patogênicos para o usuário e que podem ocasionar a degradação dos produtos, diminuindo, assim, a sua eficácia e segurança (MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010). Essa qualidade microbiológica, parâmetro de pureza, é estabelecida em legislações da ANVISA e em manuais oficiais, onde estão descritos os limites máximos permitidos e quais as bactérias patogênicas que não podem estar presentes (WHO, 1998; BRASIL, 2010a; BRASIL, 2014a).

A análise do peso médio (Tabela 10) das cápsulas das amostras em estudo mostrou que as amostras F1CA e F8CA apresentaram peso médio em discordância com o descrito no rótulo. Vale enfatizar que Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) exige o controle de qualidade do peso médio das cápsulas, mas este ensaio avalia somente a uniformidade de preenchimento com a mistura de pós, ingrediente ativo mais excipiente, não determinando o teor de fármaco presente na preparação farmacêutica (ALMEIDA; NASCIMENTO, 2010). Vale enfatizar que as normativas exigem esse controle de qualidade do peso médio das cápsulas, preconizando limites de variação de $\pm 7,5\%$ para cápsulas a partir de 0,3 g, com no máximo duas unidades fora deste parâmetro, sendo que nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2010).

O reconhecimento que a eficácia do tratamento só é alcançado com a medicação correta, na dose certa e no horário preconizado; torna evidente a necessidade da padronização entre peso médio visando garantir o uso na dose precisa do componente ativo em uso na terapêutica; já que valores divergem do padrão especificado, pode ocorrer insucesso do tratamento e/ou efeitos adversos em detrimento de uma administração insuficiente ou superior aos limites seguros (GODINHO, 2014; BOTH et al., 2015).

O índice de espuma busca identificar a presença de saponinas, através da formação de espuma persistente e abundante no decocto do vegetal, que possuem a propriedade biológica de agir sobre as membranas celulares, alterando a permeabilidade ou causando sua destruição

(SCHENKE; GOSMANN; ATHAYDE, 2010).

Para avaliação do índice de espuma (Tabela 11), os parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira são adotados, onde é definido que para espumas superiores a 1cm nos tubos de ensaio depois do teste, o resultado é >100 ; caso a altura seja inferior a 1cm, o índice de espuma é < 100 (BRASIL, 2010). No nosso estudo, apenas a amostra de carqueja da farmácia F6, apresentou o índice inferior a 1 cm, evidenciando uma pequena quantidade qualitativa de saponina, que pode ser observado nos testes fitoquímicos.

Na avaliação do teor de água (Tabela 11), todas as amostras em estudo estavam com percentual de umidade acima de 5%, contrariando determinações da Farmacopeia Brasileira que estabelece que preparações farmacêuticas sólidas, do tipo extrato seco, devem apresentar, no mínimo, 95% de resíduo seco como porcentagem de massa (BRASIL, 2010). Esse valor de água acima do limite máximo pode estar relacionado a condições inadequadas de manipulação e armazenamento. O teor de água mede a umidade excessiva o que facilita o desenvolvimento de bactérias, fungos, insetos e reações de hidrólise (FREITAS, 2010; RODRIGUES; LIMA, 2015).

No ensaio de cinzas (Tabela 11), os valores foram de $0,53\% \pm 0,01$ a $7,80\% \pm 0,14$; logo dentro dos limites definidos na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010). A determinação de cinzas é outro parâmetro de qualidade para produtos vegetais, pois avalia a presença de impurezas inorgânicas não-voláteis como resíduos de terra ou areia, que podem estar presentes nas formulações como contaminantes, evidenciando adulterações (FREITAS, 2010; FIRMINO, 2013; LIMA, 2015).

Para a avaliação da qualidade das amostras comerciais quanto aos parâmetros de integridade, foram realizadas o screening fitoquímico, determinação do teor de polifenóis, flavonoides e perfil cromatográfico.

As amostras de espinheira-santa selecionadas nesse estudo (F1ES, F6ES e F8ES) não apresentaram diferenças significativas nos valores de compostos fenólicos (3,28%, 2,93% e 3,47%, respectivamente); sendo referido que as atividades farmacológicas da espécie estão relacionadas às substâncias deste grupo, com destaque aos flavonoides e taninos (NEGRI, 2007).

Estudos de Martins; Guterres; Ortega (2003) e Radomski (1998) identificaram nas folhas de *Maytenus ilicifolia* 8,72% e 10,3% de polifenóis totais, respectivamente. Estudo de Gonçalves (2016) evidencia valores de 6,10% e 5,65% em amostras comerciais de espinheira

santa, o que indica que os percentuais das amostras do nosso estudo estão muito abaixo do que são encontrados nesses estudos.

Segundo Vervloet (2003) substâncias fenólicas, taninos e triterpenos estão relacionados com as atividades farmacológicas das espécies do gênero *Maytenus*, sendo considerados agentes cicatrizantes de úlceras gástricas, antiinflamatórios entre outras atividades.

Estudos de Negri; Possamai; Nakashima (2009), também identificaram a presença de polifenóis (flavonoides e taninos) nas folhas de espinheira santa. Fonseca et al. (2007) detectaram a existência dos alcaloides em amostras de espinheira santa. Segundo a Farmacopeia Brasileira, a droga vegetal da espinheira santa é constituída pelas folhas secas da espécie, contendo no mínimo 2,0% de taninos totais, expressos em pirogalol ($C_6H_6O_3$), dos quais, no mínimo, 2,8 mg/g devem ser de epicatequina ($C_{15}H_{14}O_6$) (BRASIL, 2010a).

Nas amostras de *Baccharis trimera*, evidenciou-se diferenças significativas nos valores de compostos fenólicos (Tabela 12). Sabe-se que os flavonóides fazem parte de um grupo de substância ativa encontrada nessa espécie. (BORELLA et al., 2006; SOICKE; LENGPECHLOW, 1987; VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005). Pelos resultados obtidos, as amostras presentes nas farmácias apresentam grandes variações na quantidade de flavonoides totais. Como justificativas possíveis, podem ser citadas: diferenças na época de colheita, variações no processo de secagem da droga, condições inadequadas no processo de beneficiamento e armazenagem do material e, conseqüentemente, ocorrência de degradação dos ativos (BELTRAME et al., 2009).

Os resultados do nosso estudo corroboram com Borella; Fontoura (2002) que mostraram variação no teor de flavonoides em diferentes amostras comerciais de carqueja; situação que pode ocasionar variação na atividade biológica.

Na prospecção fitoquímica das amostras comerciais de carqueja e espinheira santa, foram constatadas variações qualitativas e quantitativas entre as amostras da mesma espécie (Tabela 13). Diferença de composição química entre extratos da mesma espécie vegetal pode ser ocasionada por variações temporais e espaciais, decorrentes da sazonalidade, ritmo circadiano e desenvolvimento, temperatura, disponibilidade hídrica, radiação ultravioleta, nutrientes, poluição atmosférica, indução por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos, entre outros, estejam relacionados com a alteração da síntese de metabólitos especiais (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). Além de variações de composição decorrentes das

alterações dos produtos vegetais nas diversas etapas de processamento pré e pós-coleta, com ênfase as alterações decorrentes de contaminação no armazenamento dos produtos vegetais (FIRMINO; MIRANDA, 2015).

Comparando os nossos resultados (tabela 13), constatamos composição química diferente, especialmente dada ausência de triterpenos e esteroides (amostra FICA). Castro et al., (2014), Moreira et al., (2004) e Verdi et al., (2005) identificaram monoterpenos, diterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, cumarinas, esteroides, flavonoides e ácido fenólicos.

Presença de cumarina nas amostras F1ES, F6ES e F8ES corrobora aos estudos de Castro et al. (2004) e Verdi et al. (2005). Mas, Cimanga et al. (2004) verificaram variações qualitativas e, principalmente, quantitativas desta classe, as quais foram atribuídas à influência das condições dessas espécies vegetais pode ser diferente, dependendo do ambiente. Triterpenos, polifenóis, flavonoides e taninos identificados nas amostras F1ES e F6ES (Tabela 12) tem ação em problemas digestivos (ação antiulcerogênica e anti-gástrica) (CALOU et al., 2014). Valendo enfatizar que a ação biológica das plantas e seus produtos derivados geralmente é atribuída a ação sinérgica da composição química complexa (XAVIER; D'ANGELO, 1996; MARIOT; BARBIERI, 2007b; CARVALHO et al., 2008).

Os taninos condensados são referidos como constituintes majoritários em extratos aquosos de *Maytenus ilicifolia*, sendo empregados como marcadores no controle de qualidade nos extratos e fitoterápicos a base dessa espécie vegetal (SOARES et al., 2004). Nas amostras F1ES, F6ES e F8ES esses constituintes foram identificados (Tabela 12). Estudos com folhas de *Maytenus ilicifolia* indicam presença de triterpenos, flavonoides (TIBERTI et al., 2007) e taninos (LEITE et al., 2001; PESSUTO et al., 2009).

Entre os compostos polifenólicos predominam os derivados da quercetina e kaempferol (VIANA LEITE et al., 2003); substâncias também constatadas em outros estudos com (YARIWAKE et al., 2005; ESTEVAM et al., 2009); os quais são referidos de potencial terapêutico como: antiulcerogênico (QUEIROGA et al., 2000; FERREIRA et al., 2004; JORGE et al., 2004; BAGGIO et al., 2007), antimicrobiano (CUNICO et al., 2002), analgésica e antiinflamatória (JORGE et al., 2004), antioxidante (NEGRI et al., 2009; PESSUTO et al., 2009) e diurética (ALONSO, 2004; HURRELL et al., 2003).

A cromatografia em camada delgada (CCD) revelou os perfis cromatográficos das amostras comerciais de carqueja e espinheira santa. Na avaliação das amostras de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, apenas a amostra do estabelecimento F8 apresentou o Rf de 0,85

comparáveis com o valor de 0,88 do padrão epicatequina, que é utilizado como marcador da espécie vegetal (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2004).

A análise dos cromatogramas (Tabela 14) das amostras de carqueja evidencia que as amostras dos estabelecimentos F6 e F8, apresentaram a mesma mancha do marcador analítico da espécie (3-o-metil-quercetina).

Segundo Farias (2003), a CCD é de simples execução pela rapidez no preparo dos extratos, podendo ser eficaz na detecção de adulteração ou falsificação de produtos à base de *Baccharis trimera* (Less.) DC., ajudando na confirmação da identidade. No perfil cromatográfico da amostra de carqueja do estabelecimento F1 (FICA) não foi constatado a presença do marcador analítico mencionado na literatura, essa mesma amostra estava com presença de impurezas (artrópodes), podendo, assim, pelos procedimentos metodológicos empregados nesse estudo, comprovarmos a falta de integridade da mesma.

Em função do aumento da demanda por plantas medicinais no Brasil, assim como em outros países, a preocupação com a qualidade das plantas e dos fitoterápicos tem crescido nos últimos anos. Diante dessa realidade é notável a crescente ascensão do mercado de produtos naturais, com fins terapêuticos, no município de São Luís, estado do Maranhão. Sendo, cada vez mais necessário estudos de farmacovigilância nessa área, a fim de garantir que os produtos tenham uma garantia no seu uso seguro.

7 CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos, nesse estudo, constatamos algumas infrações relacionadas a condições de comercialização de produtos naturais de origem vegetal, destacando a ausência de profissional farmacêutico nos estabelecimentos, funcionamento de farmácias sem licença sanitária, problemas inerentes às rotulagens dos medicamentos, que em conjunto e/ou isoladamente contribuem para a má qualidade da comercialização.

Os resultados demonstram que algumas amostras não atendem aos parâmetros de qualidade quanto às características de pureza, caracterizado pela presença de material estranho, presença de aranhas (artrópodes) e teor de umidade; nem de integridade o que pode ser evidenciado na avaliação do screening fitoquímico, teor de flavonoides e polifenóis e, perfis dos cromatogramas obtidos pela CCD.

Esses resultados em conjunto comprovam a necessidade de ações de Farmacovigilância em Fitoterapia, com uma fiscalização sanitária efetiva voltada para o

controle de qualidade dos produtos naturais na busca da garantia que o usuário terá produtos com menos riscos secundários.

REFERÊNCIAS

ABREU BVB, BATISTA MCA, AZEVEDO CC, DUTRA RP, NOGUEIRA AMC, COSTA MCP, RIBEIRO MNS. Quantificação de polifenóis de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) coletado no cerrado maranhense. Revista Ciências da Saúde, 8: 18-24; 2006.

ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A. [Internet]. Bula do Medicamento Motore® (Curcuma longa). Disponível em: <<http://www.ache.com.br/Downloads/BulaRapida.aspx?ProductId=445/>> acesso em 26 de agosto de 2018.

AGRA MF, FRANÇA PF, BARBOSA-FILHO JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. Revista Brasileira de Farmacognosia, 17: 114-140; 2007.

ALBUQUERQUE UP, HANAZAKI N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. Revista Brasileira de Farmacognosia, 16 (Supl.): 678-689; 2006.

ALBUQUERQUE UP, HANAZAKI N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. Revista Brasileira de Farmacognosia, 16 (Supl.): 678-689; 2006.

ALBUQUERQUE UP. Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife PE: erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria RECUTITA* L.). Revista brasileira de plantas medicinais, 7(3): 56-64; 2005.

ALMEIDA MLC; NASCIMENTO APF. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro, 91(3): 119-125; 2010.

ALONSO, J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Corpus Ed. Rosario, 1350p., 2004.

ALVES L. Produção de Fitoterápicos no Brasil: História, Problemas e Perspectivas. Revista Virtual Química, 5(3): 450-513; 2013.

AMORIM MMR, SANTOS LC. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): ensaio clínico randomizado. Revista Brasileira De Ginecologia e Obstetrícia, 25: 95-102; 2003.

ANVISA. *Allium sativum* – Bul/a Profissional de Saúde. Brasília; 2014.

ARAÚJO AL, AREDA CA, SILVA EM, MEINERS MMMA, GALATO D. Estudos brasileiros sobre automedicação: uma análise da literatura. *Revista Brasileira de Farmácia*, 96(2): 1178-1201; 2015.

ARAÚJO CRFD, SANTIAGO FG, PEIXOTO MI, OLIVEIRA JODD, COUTINHO, MDS. Use of Medicinal Plants with Teratogenic and Abortive Effects by Pregnant Women in a City in Northeastern Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 38(3): 127-131; 2016.

ARO P, TALLEY NJ, RONKAINEN J, STORSKRUBB T, VIETH M, JOHANSSON SE. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology*, 137:94–100; 2009.

ATKINSON NSS, BRADEN B. *Helicobacter Pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, 61 (1): 19–24, 21; 2016.

AVANCINI CAM, WIEST JM, MUNSTOCK E. Atividade bacteriostática do decocto de *Baccharis trimera* (Less.) D.C., Compisitae, carqueja, como desinfetante ou antiséptico. *Arquivo Brasileira de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 52: 230-234; 2000.

ÁVILA, L. C. Índice terapêutico fitoterápico – ITF. 2 ed. Petrópolis, RJ; 2013

BAGGIO CH, FREITAS CS, DE MARTINI OTOFUJI G, CIPRIANI TR, DE SOUZA LM, SASSAKI GL, MESIA-VELA S. Fração rica em flavonóides de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protege a mucosa gástrica de roedores através da inibição da atividade de H⁺, K⁺ -ATPase e formação de óxido nítrico. *Journal of Ethnopharmacology*, 113 (3): 433-440; 2007.

BALBINO EE; DIAS MF. Pharmacovigilance: a step towards the rational use of herbs and herbal medicines. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, Curitiba, 20(6): 992-1000; 2010.

BARBOSA-FILHO, JM, VACONCELOS THC, ALENCAR AA, BATISTA LM, OLIVEIRA RAG, GUEDES DN, FALCÃO HS, MOURA MD, DINIZ MFFM, MODESTO-FILHO J. Plants and their active constituents from South, Central, and North América with hypoglycemic activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 15: 392-413; 2005.

BARETTA Z, GHIOTTO C, MARINO D, JIRILLO A. Hipocalemia induzida por *aloe* em um paciente com câncer de mama durante a quimioterapia. *Anais de oncologia*, 20(8): 1445-

1446; 2009.

BARETTA Z, GHIOTTO, C, MARINO D, JIRILLO A. Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy. *Annals of oncology*, 20(8), 1445-1446, 2009.

BATALHA JÚNIOR NJP. FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comercialização de fitoterápicos para perda de peso e controle de qualidade de produtos à base de folhas de *Camellia sinensis* L. adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão. Monografia apresentada no departamento de farmácia da Universidade Federal do Maranhão, UFMA, 2017.

BENNINGA M, CANDY DC, CATTO-SMITH AG, CLAYDEN G, LOENING-BAUCKE V, DI LORENZO C, STAIANO A. The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(3): 273-275; 2005.

BIRDI T, DASWANI P, BRIJESH S, TETALI P, NATU A, ANTIA N. Newer insights into the mechanism of action of *Psidium guajava* L. leaves in infectious diarrhoea, *BMC Complemento Alternativa Medicina*, 10:33; 2010.

BOTTENBERG MM, WALL GC, HARVEY RL, HABIB S. Oral aloe vera-induced hepatitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(10): 1740-1743; 2007.

BRANDÃO MGL, COSENZA GP, MOREIRA RA, MONTE-MOR RLM. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopeia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16: 408-420; 2006.

BRASIL, 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília.

BRASIL, Ministério da Saúde, Direção de Administração e Finanças, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **RENISUS** - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. 2009. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>>. Acesso em 05 de agosto de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014b. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, Seção 1, 14 de maio de 2014a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 14 maio 2014b. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 15 abr. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília, DF, 114f. 2016b. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 20 agosto 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução- RDC nº 18, de 3 de abril de 2013. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 14 de mar. de 2013b. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 13 de agosto de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 15 mar. 2013a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26 de 09 de março de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**. Brasília DF, 14 maio 2014a. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 27 de agosto de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. **Diário Oficial da União Brasília**, Brasília DF, 2009c. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 20 de agosto de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2009d. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 20 de agosto de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 09 out. 2007. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 20 de agosto de 2018.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia (Brasil). Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de

2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União 25 setembro de 2013b; Seção 1, p. 186.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia (Brasil). Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União 25 setembro de 2013c; Seção 1, p. 186.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 ago. 2013c. Disponível em: www.cff.org.br. Acesso em: 13 de agosto de 2018.

BRASIL. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. D.O.U. - **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 de agosto de 2014c. Disponível em: < www.saude.gov.br>. Acesso em: 26 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. 2006a. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, Seção 1, 23 de junho de 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário nacional da farmacopeia brasileira. 5.ed. Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf>. Acesso em: 10 agosto 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto nº 8.077 de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 2013d. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em: 13 de agosto de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 dez. 2008b. Disponível em:

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1, de 2 de janeiro de 2015. Estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2014 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2012. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 5 jan. 2015. Disponível em: < <http://>

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília, **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 maio 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 2006b. Portaria ANVISA-MS nº 971, de 03 de maio de 2006b. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, Seção 1, 4 de maio de 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília; 2006.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Brasília, DF, **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 jun. 2006b. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 20 de agosto de 2018.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. British national formulary. 59th. ed. London: BMJ Publishing Group: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2007.

BRITO MCA, GODINHO JWLS, FERREIRA TTD, LUZ TRSA, LEITE JAC, MORAES-COUTINHO DF, AMARAL FMM. Trade and quality control of medicinal plants in Brazil. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(10): 32-39; 2016.

BRITO MCA. Farmacovigilância em fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng. (babaçu). 2015. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

BURGOS, M. Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo na terapia nutricional? *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, 23(3): 184-189, 2008.

CALOU IBF, LIMA LAR, FERREIRA JAN, CERQUEIRA GS. A atividade gastroprotetora da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium*. *Revista Saúde & Ciência Online*, 3(2):33-42; 2014.

CAMPOS SC, SILVA CG, CAMPANA PRV, ALMEIDA VL. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18 (1 supl I): 373-382; 2016.

CAPASSO R, IZZO AA, PINTO L, BIFULCO T, VITO BELLO C, MASCOLO N.

Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*, 71: 58-65; 2000.

CARTAXO SL, DE ALMEIDA SOUZA MM, DE ALBUQUERQUE UP. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 131(2): 326-342; 2010.

CARVALHO A, NUNES D, BARATELLI T, SHUQAIR N, NETTO E. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. Amazonas. FUCAPI. *Revista T&C Amazônia*, (11): 26-32; 2007.

CARVALHO A, VALKVERD RE, SANTAYNA M. Etnobotânica del parque natral de montesinho: plantas, tradicion y saber popular em um território del nordeste de Portugal. Madrid, Universidad Autonoma de Madrid; 2005.

CARVALHO ACB, BALBINO EE, MACIEL A, PERFEITO JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 314-319; 2008.

CARVALHO ACB, FERNANDES MG, SANTOS EJV, MELO AF M, MEDEIROS IA, DINIZ MFMM. Avaliação legal da propaganda e publicidade de medicamentos fitoterápicos anunciados na Paraíba (Brasil). *Acta Farmacêutica Bonaerense*, 23(3):413-417; 2004.

CARVALHO JCT. Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Tecmedd. Ribeirão Preto-SP; 2004.

CASTRO HG, SILVA DJH, OLIVEIRA LO, FERREIRA FA, SAKIYAMA NS, BARBOSA LCA, RIBEIRO JÚNIOR JI. Diversidade genética entre acessos de mentrasto avaliada por características botânico-agronômicas, moleculares e fitoquímicas, *Revista CERES, Viçosa*, 51 (294): 227-241; 2004.

CHATTERJEE S, DATTA RN, BHATTACHARYYA D, BANDOPADHYAY SK. Emollient and antipruritic effect of Itch cream in dermatological disorders: a randomized controlled trial. *Indian Journal of Pharmacology*, 37(4): 253-254; 2005.

CHU H, ZHONG L, LI H, ZHANG X, ZHANG J, HOU X. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China. *Gastroenterology research and practice*; 2014.

CIMANGA K, KAMBU K, TONA L, APERS S, DE BRUYNE T, HERMANS N, TOTLÉ J, VLIENTINCK AJ. Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils of some aromatic medicinal plants growing in the Democratic Republic of

Congo. Journal of Ethnopharmacology, 79: 213-220; 2002.

COELHO MGP, REIS PA, GAVA VB, MARQUES PR, GAYER CR, LARANJA GAT, FELZENSWALB I, SABINO KCC. Anti-arthritic effect and subacute toxicological evaluation of *Baccharis genistelloides* aqueous extract. Toxicology Letters 154: 69-80; 2004.

COLLINS, C.; BRAGA, G.; BONATO, P. Introdução aos métodos cromatográficos. 7. ed. Campinas: Ed. UNICAMP. 279p.1997.

CUNICO MM, CIRIO GM, MIGUEL OG, MIGUEL MD, MONTRUCCHIO DP, AUER CG, GRIGOLETTI JÚNIOR, A. Contribuição ao estudo da atividade antifúngica de *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex. Reiss., Celastraceae. Revista Brasileira de Farmacognosia, 12:69-73; 2002.

DANGELO JG; FATTINI CA. Anatomia humana básica. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2011.

DE OLIVEIRA BARBOSA M, DE LACERDA GM, DE SOUSA JP, LEMOS ICS, KERNTOPF MR, FERNANDES GP. Uso de recursos naturais para o tratamento de diabetes e de hipertensão em comunidades tradicionais. Revista Interdisciplinar, 10(2): 125-131; 2017.

DE SANTANA BF, VOEKS RA, FUNCH LS. Ethnomedicinal survey of a maroon community in Brazil's Atlantic tropical forest. Journal of ethnopharmacology, 181:37-49; 2016.

DIAS EGE, VALENZUELA VCT, ALVES MR, DUARTE MGR, GARCIA EF. Qualidade e autenticidade de folhas de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus*) oriundas de fornecedores de São Paulo. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, 15 (2): 250-256; 2013.

DICKEL ML, RATES SMK, RITTER MR. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. Journal of Ethnopharmacology, 109: 60-71; 2007.

DROSSMAN DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology, 130(5):1377-90; 2006.

EFFERTH T, KAINA B. Toxicidades por fitoterápicos com ênfase na medicina tradicional chinesa. Metabolismo de drogas atual, 12 (10): 989-996; 2011.

EMA, Doc. Ref: EMA/HMPC/137423/2006 Corr. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON PIMPINELLA ANISUM L., FRUCTUS. 2006. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017965.pdf> acessado em 11/08/2018.

ERNST E. Serious psychiatric and neurological adverse effects of herbal medicines: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2): 83-91; 2003.

ESTEVAM CDS, CAVALCANTE ADM, CAMBUI ÉVF, ARAÚJO NETO V, LEOPOLDO PDTG, FERNANDES RPM, SANTANA AEG. Perfil fitoquímico e ensaio microbiológico dos extratos da entrecasca de *Maytenus rigida* Mart.(Celastraceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, 19 (1); 2009.

EUSEBI LH, ZAGARI RM, BAZZOLI F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, 19 (1): 1–5, 2014.

EVERHART JE, RUHL CE. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 136:741–54; 2009.

FÉLIX FS, SILVA MLP, MOURA AS, SILVA MLF, OLIVEIRA GS. Dietoterapia na Gastrite. Paraíba: Revista de Conacis, 1: 1-2; 2014.

FERNÁNDEZ J, LAGOS P, RIVERA P, ZAMORANO-PONCE E. Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver. *Phytotherapy research*, 23(7): 1024-1027; 2009.

FERREIRA PM, DE OLIVEIRA CN, DE OLIVEIRA AB, LOPES MJ, ALZAMORA F, E VIEIRA, MAR. Um extrato aquoso liofilizado de folhas de *Maytenus ilicifolia* inibe a secreção ácida mediada pela histamina em mucosa gástrica de rã isolada. *Planta*, 219 (2): 319-324; 2004.

FIRMINO LA; MIRANDA MPS. Polifenóis totais e flavonoides em amostras de chá verde (*Camellia sinensis* L.) de diferentes marcas comercializadas na cidade de Salvador-BA. *Revista brasileira de plantas medicinais*, São Paulo, 17 (3) :436-443; 2015

FREITAS JUNIOR LM. *Orbignya phalerata* Mart. (babaçu): estudos e perspectivas para o desenvolvimento de novos produtos. 2012. 160f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, 2012.

FREITAS MR. Avaliação da qualidade de matérias primas vegetais. In: SIMÕES CMO; SCHENKEL EP; GOSMANN G; MELLO JCP; MENTZ LA;

GIRALDI M, HANAZAKI N. Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no

Sertão do Ribeirão. Acta Botanica Brasilica, 24 (2): 395–406; 2010.

GODINHO JWS. Atenção Farmacêutica em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de produtos à base de folhas de *Passiflora* spp adquiridas em farmácias no município de São Luís, Maranhão, Brasil. 2014. 33f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2014.

GOMES MF, SILVA VTB, LAVERTE A, TAKEMURA OS. Avaliação da atividade antioxidante de extratos das folhas de *Bixa orellana* (Bixaceae) e *Maytenus ilicifolia* (Astraceae). Arquivos Ciências da Saúde Unipar, Umuarama, 12(3): 169- 173; 2008.

GONÇALVES MC. Farmacovigilância em Fitoterapia: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão. 2016. 115f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2016.

GONDIM ANS, OLIVEIRA VR, SILVA LR, SILVA BA, CONDE-GARCIA EA. Complete atrioventricular block on isolated guinea pig heart induced by an aqueous fraction obtained from *Psidium guajava* L. leaf. Revista Brasileira de Farmacognosia, 16: 312-316; 2006.

GONZALES E, IGLESIAS I, CARRETERO, E. & VILLAR, A. Gastric cytoprotection of Bolivian medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology, 70: 329-333; 2000.

GRUENWALD JB, THOMAS. JAENICKE, CHRISTOF. PDR for Herbal Medicines. 4th ed. NJ, USA: Thomson Reuters; 858p; 2007.

GUARIM NG, MORAIS, RG. Recursos medicinais de espécies do Cerrado de Mato Grosso: um estudo bibliográfico. Acta Botânica Brasília, 17(4): 561-584; 2003.

Herbs and Natural supplements , an evidence based guide, 2a. ed – Braun L, Cohen M., Elsevier Australia; 2007

HNATYSYN O, MOSCATELLI V, GARCIA J, RONDINA R, COSTA M, ARRANZ C, BALASZC ZUK A, FERRARO G, COUSSIO JD. Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of Guinea pig. Phytomedicine, 10: 669-674; 2003.

HUNT R, QUIGLEY E, ABBAS Z, ELIAKIM A, EMMANUEL A, GOH KL, GUARNER F, KATELARIS P, SMOUT A, UMAR M, WHORWELL P, JOHANSON J, SAENZ R, BESANÇON L, NDJEUDA E, HORN J, HUNGIN P, JONES R, KRABSHUIS J, LEMAIR A. Manejo dos sintomas comuns de doenças gastrointestinais na comunidade.

World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines [monografia online]. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/common-gi-symptoms-portuguese-2013.pdf>.

HURRELL JÁ, BAZZANO D, VALLA JJ. Arbustos I. Biota Rioplatense VIII. Ed. LOLA. Buenos Aires, Argentina, 320p.; 2003.

JORDAN SA, CUNNINGHAM DG, MARLES RJ. Assessment of herbal medicinal products: Challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243(2):198-216; 2010.

JORDÃO CO. Análise farmacognóstica de amostras de espinheira santa-*Maytenus ilicifolia* (Schräd.) Planch.(Celastraceae) comercializadas em farmácias e banca popular de Votuporanga–São Paulo. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 93(4): 457-462; 2012.

JORGE RM, LEITE JPV, OLIVEIRA AB, TAGLIATI CA. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(1): 93-100; 2004.

KNEIFEL W, CZECH E, KOPP B. Microbial contamination of medicinal plants - a review. *Planta Medicinal*, 68: 5-15; 2002.

KRENZELOK EP, MRVOS R. Friends and foes in the plant world: A profile of plant ingestions and fatalities, 49:142-9; 2011.

LADEIRA AM. Plantas medicinais com óleos essenciais. Governo do Estado de São Paulo, Secretaria do Estado do Meio Ambiente, Instituto de Botânica; 2002.

LEAL L, TELLIS C. Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. *Revista Fitos Eletrônica*, Rio de Janeiro, 9(4): 261-264; 2016..

LEITE JPV, RASTRELLI L, ROMUSSI G, OLIVEIRA AB, VILEGAS JH, VILEGAS W, PIZZA C. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*). *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(8): 3796-3801; 2001.

LIMA LO; VOSGERAU MZS; GOMES EC. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos à base de espécies vegetais base de espécies vegetais. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, Rio de Janeiro, 3(1): 105-115; 2015.

LIMA MR, GAMBA CA, FUZARI CA, CARVALHO E, LIMA MCC. Dietas Modificadas: Planejamento, Cálculo e Adequação Estudo de Caso: Gastrite Aguda. Minas Gerais: Revista unisepe, 1: 1- 3; 2011.

LÖBLER L, SANTOS D, RODRIGUES ES, SANTOS NRZ. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no bairro Três de Outubro da cidade de São Gabriel, RS, Brasil. Revista brasileira Biociências, 12(2): 81-89; 2014.

LÔBO RC. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*): uma revisão de literatura. Revisa; 1(2):171- 178; 2012.

LOPES JÚNIOR, JVS. Farmácias são subutilizadas como estabelecimentos de saúde. Revista Pharmacia Brasileira. Brasília, 87: 1 – 65; 2013.

LORENZI H.; MATOS, F.J.A. Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas. 2ª Ed, Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum, 544p; 2008.

LORENZI, H. Plantas Daninhas do Brasil - terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas. 3a edição, Instituto Plantarum, Nova Odessa; 2000.

MARIOT, M.P.; BARBIERI, R.L. Metabólitos secundários e propriedades medicinais da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e *M. aquifolium* Mart.). Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, 9(3): 89-99, 2007b.

MATOS, F. J. A. Introdução à Fitoquímica Experimental. 3. ed. Fortaleza: Edições UFC, 148p. 2009.

MELO JD, NASCIMENTO VD, AMORIM ED, ANDRADE LIMA CS, ALBUQUERQUE UP. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginko (*Ginkgo biloba* L.). Revista Brasileira de Farmacognosia, 14(2):111-120; 2004.

MINTEGI S. Manual de intoxicaciones en pediatria. 3.a ed Barcelona: Editorial Ergon, 321-30; 2012.

MIRANDA L. C. P., VIEIRA F. O. Risco da automedicação: informação em prol da mudança de habito, 2014. Disponível em <<http://www3.izabelahendrix.edu.br/ojs/index.php/aic/article/view/493>.> Acesso em: 02 mar.

2018.

MOREIRA LB. Princípios para uso racional de antimicrobianos. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul (AMRIGS), 48 (2):73-152; 2004.

MORESCO KS. Efeitos terapêuticos de *Achyrocline satureioides* (Lam.): estudos in vivo e in vitro. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica; (2017).

MORTON JF. Brazilian Pepper: Its impact on people, animals and the environment. Economy Botany, 32: 353-9; 1978.

MOURAD-BAARS PE, VERSPAGET HW, MERTENS BJ, MERAIN ML. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in young children in the Netherlands. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 19(3):213–216; 2007.

MUGIE SM, BENNINGA MA, DI LORENZO C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology, 25:3–18; 2011.

MUSSI-DIAS V, ARAÚJO ACO, SILVEIRA SF, ROCABADO JMA, ARAÚJO KL. Fungos endofíticos associados a plantas medicinais. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, 14: 261-266, 2012.

NARITA E, NEITZKE HC, SOUZA FCD, MONTEIRO LP. Controle de qualidade farmacobotânico de drogas vegetais comercializadas em Maringá – ano 2002. Infarma, 15(7/8): 70-73; 2003.

NASCIMENTO VT, LACERDA EU, MELO JG, LIMA CSA, AMORIM, ELC, ALBUQUERQUE UP. Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria recutita* L.). Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, 7(3): 56-64; 2005.

NEGRI MLS, POSSAMAI JC, NAKASHIMA T. Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa-*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., secas em diferentes temperaturas. Revista Brasileira de Farmacognosia, 19(2b): 553-556; 2009.

NEIVA VA, GONÇALVES MC, GODINHO JWLS, FERREIRA TTD, GONDIM RSD, MORAES DFC, AMARAL FMM. Avaliação da comercialização e qualidade de fitoterápicos para doenças do aparelho digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil. Revista Ciências da

Saúde, 18(2); 2016.

NOLDIN VF; FILHO VC; MONACHE FD; BENASSI JC; CHRISTMANN IL; PEDROSA RC; YUNES RA Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L.(alcachofra) cultivada no Brasil. Química nova, 26(3), 331-334; 2003.

NOVAIS M, MENDES SS, GOMES, C. Studies on pharmaceutical ethnobotany in Arrabida Natural Park. Journal of ethnopharmacology, 93: 183-195; 2004.

O'BRIEN P, CARRASCO-POZO C, SPEISKY H 2006. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. Chemico-Biological Interactions, 159: 1-17; 2006.

OGA S. Fundamentos de toxicologia. 3º edição. São Paulo: Atheneu, 696p., 2008.

OLIVEIRA CAF, GERMANO PML. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. Revista de Saúde Pública., 31(4):417-424; 1997.

OLIVEIRA FGS, LEHN CR. Riscos e Perspectivas na Utilização de Fitoterápicos no Brasil. Opará: Etnicidades, Movimentos Sociais e Educação, Paulo Afonso, Salvador, 3(4): 35- 44, 2015.

OLIVEIRA, F; AKISUE, G. Fundamentos de farmacobotânica e morfologia vegetal 3º Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

PANTONE, 2017. Disponível em: <<http://www.pantone.com/color-of-the-year-2014>>. Acesso em: 20 de agosto 2018.

PEDROLLO CT, KINUPP VF, SHEPARD JR G, HEINRICH M. Medicinal plants at Rio Jauaperi, Brazilian Amazon: ethnobotanical survey and environmental conservation. Journal of ethnopharmacology, 186:111-124; 2016.

PELETEIRO B. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: A systematic review of studies with national coverage. Digestive Diseases and Sciences, 59 (8): 1698– 1709, 2014.

PEREIRA JCN, SILVA LLM, ARAÚJO MC, OLIVEIRA IS. Análise microbiológica de ervas medicinais na cidade de Vitória De Santo Antão – PE. Anais Acadêmica Pernambucana Ciências Agrônômicas, 8: 205-216; 2012.

PERÓN AP, FELIPES J, MATTGE GI, CANTAGALLI LB, MARIUCCI RG, VICENTINI

VEP. Avaliação mutagênica das plantas medicinais *Baccharis trimera* Less. E *Solanum melongena* L., em células de medula óssea de ratos Wistar. Revista Brasileira de Biociências, 6 (2):127-30, 2008.

PESSUTO MB, DA COSTA IC, DE SOUZA AB, NICOLI FM, DE MELLO JCP, PETEREIT F, LUFTMANN H. Atividade antioxidante de extratos e taninos condensados das folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. Química Nova, 32(2): 412-416; 2009.

PETIGNY L, PÉRINO S, MINUTI M, VISINONI F, WAJSMAN J, CHEMAT F. Simultaneous microwave extraction and separation of volatile and nonvolatile organic compounds of boldo leaves. From lab to industrial scale. International journal of molecular sciences, 15(5): 7183-7198; 2014.

PETROVICK PR. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC. p. 263-288; 2010.

PINELA J, BARROS L, CARVALHO AM, FERREIRA IC. Influence of the drying method in the antioxidante potential and chemical composition of four flowering plants from the tribe Genisteae (Fabaceae). Food and Chemical Toxicology, 49 (11): 2983 – 2989; 2001.

PLENERT B, PRASA D, HENTSCHEL H, DETERS M. Plant exposures reported to the Poisons Information Centre Erfurt from 2001- 2010. Planta Medicinal, 78:401-8; 2012.

PROENÇA D C, PEREIRA ADS, ROQUE OR; Plantas e produtos vegetais em fitoterapia; Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa. 25 outubro 2002.

QUEIROGA CL, SILVA GF, DIAS PC, POSSENTI A, DE CARVALHO JE. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3 β -ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). Journal of Ethnopharmacology, 72(3): 465-468; 2000.

RABE C, MUSCH A, SCHIRMACHER P, KRUIS W, HOFFMANN R. Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: a case report. World Journal of Gastroenterology: WJG, 11(2): 303; 2005.

RAJINDRAJITH S, DEVANARAYANA NM, DE SILVA HJ. *Helicobacter pylori* infection in children. Saudi Journal of Gastroenterology, 15(2):86–94; 2009.

REGINATTO FH. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, GOSMANN G, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia: do produto ao medicamento. Porto Alefre. Artmed, 69-81; 2017.

REPETTO MG, LLESSUY SF. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcer. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 523-534; 2002.

RIBEIRO DA, DE OLIVEIRA LGS, DE MACÊDO DG, DE MENEZES IRA, DA COSTA JGM, DA SILVA MAP, DE ALMEIDA SMM. Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(3): 1522-1533; 2014.

RIBEIRO RV, BIESKI IGC, BALOGUN SO, DE OLIVEIRA MARTINS DT. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 205: 69-102; 2017.

ROCHA GM, ROCHA MEN. Uso popular de plantas medicinais, *Saúde & Ambiente em Revista*, 1(2):76-85; 2006.

RODRIGUES JD; LIMA CP. Análise microbiológica e físico-química de amostras secas de camomila, *Matricaria recutita* (L.), Asteraceae, comercializadas em Curitiba, Paraná. *Cadernos da Escola de Saúde*. Curitiba, 2(14): 30-34; 2015.

RUIZ ALTG, TAFFARELLO D, SOUZA VHS, CARVALHO JE. *Farmacologia e*

SALIH BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long?. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 15(3): 201–207; 2009.

SANCHEZ MI, BERCIK P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25: 11B-L - 15B; 2011.

SANTOS ABN, ARAÚJO MP, SOUSA RS, LEMOS JR. Known medicinal plants found in the urban Cajueiro da Praia urban area, Piauí state, Northeast Brazil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18(2): 442-450; 2016.

SANTOS RP, NAGEL F, GASTAL SF, SANDER GB, JACOBI TS, KONKEWIC NMK, LOVATTO CG, PIRES MR, ARONIS ML, RIBEIRO SP. Política de Antimicrobianos o Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, 30 (1): 13- 21; 2010.

SANTOS-OLIVEIRA R, COULAUD-CUNHA S, COLAÇO W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19(2): 650-659; 2009.

SARAIVA ME, DE ALENCAR ULISSES AVR, RIBEIRO DA, DE OLIVEIRA LGS, DE MACÊDO DG, DE SOUSA FDFS, DE ALMEIDA SOUZA MM. Espécie de planta como recurso terapêutico em áreas da savana no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. *Journal of Ethnopharmacology*, 171: 141-153; 2015.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; ATHAYDE, M.L. Saponinas. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK PR. *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 6. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC. p.711-740; 2010.

SCHMEDA-HIRSCHMANN G, RODRIGUEZ JA, THEODULOZ C, ASTUDILLO

SEEFF LB. Herbal Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):77-96.

SHAIB Y, EL-SERAG HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *American Journal of Gastroenterology*, 99: 2210–2216; 2004.

SILVA BC, SILVA F, MICHELIN DC. Avaliação da qualidade de amostras de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Theaceae) comercializadas no município de Araras – SP. *Revista de Ciências e Farmácia Básica Aplicada*, 34(2): 245 – 50; 2013.

SILVA BQ, HAHN SR. Uso de plantas medicinais por indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, Diabetes mellitus ou dislipidemias. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2(3):36-40; 2011.

SILVEIRA PF, BANDEIRA MAM, ARRAIS PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4):618-626; 2008.

SIMÕES CMO, SCHENKEL EPG, OSMANN G. *Farmacognosia da planta ao medicamento*, Editora da Universidade UFRGS, UFSC, p. 833 Porto Alegre/Florianópolis; 2001.

SIQUEIRA JS. Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter Pylori*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 39 (1): 9–13, 2007.

SL FERESIN GE, TAPIA A. Free-radical scavengers and antioxidants from *Peumus boldus*. *Free Radical Research*, 37:447-452; 2003.

SMELTZER SC, BARE BG. Brunner & Suddarth: Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 9ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, capítulo 31, 2002.

SOTO C, CABALLERO E, PEREZ E, ZUNIGA ME. Effect of extraction conditions on total phenolic content and antioxidant capacity of pretreated wild *Peumus boldus* leaves from Chile. *Food and Bioproducts Processing*, 92(3): 328-333; 2014.

SOTO-GONZÁLEZ Y, DOUBOVA SV. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease, *Journal Ethnopharmacology*, 83:19–24; 2002.

SOUZA MARIA NCV, TANGERINA MMP, SILVA VC, VILEGAS W, SANNOMIYA M. Plantas medicinais abortivas utilizadas por mulheres de UBS: etnofarmacologia e análises cromatográficas por CCD e CLAE. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 763-773; 2013.

SOUZA RKD, DA SILVA MAP, DE MENEZES IRA, RIBEIRO DA, BEZERRA LR, DE ALMEIDA SOUZA, MM. Ethnopharmacology of medicinal plants of carrasco, northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 157: 99-104; 2014.

SRIVASTAVA A, POONAM TANDON AP, AVALA SUDHA J. Solid state characterization of an antioxidant alkaloid boldine using vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations. *Vibrational Spectroscopy*, 56: 82-88; 2011.

SUERBAUM S, MICHETTI P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*, 347(15):1175–1186; 2002.

SULAIMAN, M. O. K.; AHMED, M. W.; SIMISADE, O. T.; IDRIS, O. A.; FARIDAT, I. Z.; TEMITOPE, A. A.; AZIDO, N.; OLUYOMI, S. A. Antimicrobial and toxic potential of aqueous extracts of *Allium sativum*, *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* in Wistar rats. *Journal of Taibah University for Science*, Holanda, 8: 8315-8322; 2014.

TABACH R, OLIVEIRA WP. Evaluation of the antiulcer activity of a dry extract of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. produced by a jet spouted bed dryer. *Pharmazie*, 58: 573-576; 2003.

TACK J, LEE KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Journal Clinical Gastroenterology*, 39(5 Suppl 3):S211-6; 2005.

TACK J, TALLEY NJ, CAMILLERI M, HOLTMANN G, HU P, MALAGELADA JR. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 130:1466–1479; 2006.

Tack J, Talley NJ. Transtornos gastroduodenais. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 21 -27.

TEIXEIRA CCC, DE FREITAS CABRAL TP, DE SOUSA JPB, DE PÁDUA TEIXEIRA S, BASTOS J K, DE FREITAS, LAP. Study of Quality Assurance For Peumus Boldus M Products By Botanic Profiling, Extraction Optimization, HPLC Quantification and Antioxidant Assay. Pharmacognosy Journal, 8(3); 2016.

TIBERTI LA, YARIWAKE JH, NDJOKO K, HOSTETTMANN K. Identification of flavonols in leaves of *Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium* (Celastraceae) by LC/UV/MS analysis. Journal of Chromatography B, 846(1-2): 378-384; 2007.

TÔRRES AR, OLIVEIRA RAG, DINIZ MFFM, ARAÚJO EC. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. Revista Brasileira de Farmacognosia, 15: 373-380; 2005.

TORRES LMB, GAMBERINI MT, ROQUE NF, LIMA-LANDMAN MT, SOUCCAR C, LAPA AJ. Diterpene from *Baccharis trimera* with a relaxant effect on rat vascular smooth muscle. Phytochemistry, 55: 617-619; 2000.

TORRES PGV. Plantas. Medicinais, Aromáticas& Condimentares: uma abordagem prática para o dia-a-dia. Porto alegre; 2014.

TRIBESS B, PINTARELLI GM, BINI LA, CAMARGO A, FUNEZ LA, DE GASPER AL, ZENI ALB. Ethnobotanical study of plants used for therapeutic purposes in the Atlantic Forest region, Southern Brazil. Journal of ethnopharmacology, 164, 136-146; 2015.

TYAGI AK, MALIK A. Antimicrobial potential and chemical composition of *Mentha*

UNICEF/WHO (UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND/ WORLD HEALTH ORGANIZATION). Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. WHO: Geneva, 2009.

VARANDA EA, VARELLA SD.; RAMPAZO RA, KITAGAWA RR, RADDI MSG, VILEGAS W, SANTOS LC. Mutagenic and cytotoxic effect of planifolin: a naphthopyranone dimer isolated from *Paepalanthus planifolius*. Toxicologia In Vitro, 20 (5): 664-668; 2006.

VARELA-BARCA FN, AGNEZ-LIMA LF, MEDEIROS SR. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) stem bark. Environmental and Molecular Mutagenesis, 48: 672-81; 2007.

VASCONCELOS J, VIEIRA JGP, VIEIRA EPP. Plantas tóxicas: conhecer para prevenir. Revista Científica da UFPA, 7(1), 1-10; 2009.

VEIGA-JUNIOR VF. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(2):308-313; 2008.

VENDRUSCOLO GS, RATES SMK, MENTZ LA. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15: 361-372; 2005.

VERDI LG, BRIGHENTE IMC, PIZZOLATTI MG. O Gênero *Baccharis* (ASTERACEAE): Aspectos Químicos, Econômicos e Biológicos. *Química Nova*, 28(1): 85-94; 2005.

VERDI S, YOUNES S, BERTOL CD. Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 494-502; 2013.

VERVLOET LA. Espinheira Santa. *Jornal Brasileiro de Fitomedicina*, 1(1): 16-21; 2003.

VERVLOET LA. Espinheira Santa. *Jornal Brasileiro de Fitomedicina*, 1(1): 16-21; 2003.

VIANA LEITE JP. Heterosídeos flavônicos do extrato aquoso das folhas de *M. ilicifolia* (espinheira santa). UFMG/PRPG - Anais III Semana da Pós-Graduação da UFMG - Ciências Exatas e da Terra. 2003. Disponível em: http://www.ufmg.br/prpg/dow_anais/cien_ex_terra/quimica_3/jpvleite.doc nov. Acesso em: 10 de agosto de 2018.

WAGNER H, BLADT S. *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas*. 2. ed. Berlim: Springer, 384p. 1996.

WAGNER, H.; WIESENAUER, M. *Fitoterapia: Fitofármacos, Farmacologia e Aplicações clínicas*. 2.ed. Pharmabooks, 2006. 424p.

WALD A, SCARPIGNATO C, KAMM MA, MUELLER-LISSNER S, HELFRICH I, SCHUIJT C, PETRINI O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(2), 227-236; 2007.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Mortality and burden of disease from water and sanitation. Disponível em: http://www.who.int/gho/phe/water_sanitation/burden/en/. Acesso em: 10 de agosto de 2018.

WHO. *Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2*. Disponível em: Acesso em 10

ago. 2018.

WHO. Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants. WHO: Geneva, p. 78, 2003.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. Practice Guidelines. Constipação: uma perspectiva mundial. [Internet]. 2010 Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/05_constipation.pdf> **acesso em 26 de agosto de 2018.**

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO model formulary. Geneva: World Health Organization, 2008.

WRIGHT G, JALAN R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology, 21 (1): 95-110, 2007.

XAVIER HS, D'ANGELO LCA. Perfil cromatográfico dos componentes polifenólicos de *Maytenus ilicifolia* Mart. (CELESTRACEAE). Revista Brasileira de Farmacognosia, 1; 1996.

YAMAWAKI H, FUTAGAMI S, SHIMPUKU M, SATO H, WAKABAYASHI T, MARUKI Y. Impact of sleep disorders, quality of life and gastric emptying in distinct subtypes of functional dyspepsia in Japan. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 20:104–112; 2014.

YANG HN, KIM DJ, KIM YM, KIM BH, SOHN KM, CHOI MJ, E CHOIY H. Hepatite tóxica induzida por *aloe*. Jornal da ciência médica coreana, 25 (3), 492-495; 2010.

YARIWAKE, JH, LANÇAS FM, CAPPELARO EA, VASCONCELOS ECD, TIBERTI LA, PEREIRA AMS, FRANCA SDC. Variabilidade sazonal de constituintes químicos (triterpenos, flavonóides e polifenóis) das folhas de *Maytenus aquifolium* Mart.(Celastraceae). Revista Brasileira de Farmacognosia, 15: 162-168; 2005.

YUSUF S, AGUNU A, DIANA M. O efeito de *Aloe vera* A. Berger (Liliaceae) na secreção de ácido gástrico e lesão da mucosa gástrica em ratos. Journal of Ethnopharmacology, 93: 33-37; 2004.

ZANK S, HANAZAKI N. The coexistence of traditional medicine and biomedicine: A study with local health experts in two Brazilian regions. PloS one, 12(4); 2017.

ZARONI M, PONTAROLO R, ABRAHÃO WSM, FÁVERO MLD, CORREA JÚNIOR C, STREMEL DP. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. Revista Brasileira de Farmacognosia, 14(1):29-39; 2004.

ZAUPA C. Vigilância Sanitária de Fitoterápicos – I: controle de qualidade farmacobotânico e legal dos produtos comercializados nas farmácias e ervanários de Maringá – PR. In: Encontro Estadual de Farmacêuticos e Bioquímicos, 9; Congresso Catarinense de Farmacêuticos e Bioquímicos, 7; Encontro de Farmacêuticos e Bioquímicos do Mercosul, 1; 2000, Florianópolis. Resumos... Florianópolis: Sindicato dos Farmacêuticos do Estado de Santa Catarina, p. 33-34, 2000a.

ZUIN VG, YARIWAKE JH, BICCHI C. Avaliação da qualidade de drogas vegetais à base de *Passiflora* spp. comercializadas no Brasil: presença de resíduos de pesticidas. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, 6 (2): 60-66; 2004.

APÊNDICE A- ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DROGAS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS EMPREGADOS EM DOENÇAS DO APARELHO DIGESTIVO EM SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL.

Dados Pessoais

1- Nome:

2- Escolaridade:

3- Idade:

4- Sexo:

Caracterização do estabelecimento farmacêutico

1- Endereço:

2- Ramo de atividade: () Drogeria () Farmácia

3- O estabelecimento é de propriedade de farmacêutico: () sim () não 4- O farmacêutico está presente: () sim () não

4- Quem respondeu o questionário:

() Farmacêutico () Gerente () Proprietário () Auxiliar de farmácia

5- O estabelecimento possui os documentos atualizados conforme previsto na RDC nº 44/2009 da ANVISA:

() Autorização de Funcionamento da Anvisa () Licença Sanitária () Certidão de Regularidade do CRF-MA () Manual de Boas Práticas Farmacêuticas

6- É climatizado: () sim () não

7- Monitora a temperatura do ambiente: () sim () não

8- Monitora a umidade do ambiente: () sim () não

9- O estabelecimento realiza serviços farmacêuticos: () sim () não. Em resposta afirmativa, qual(is):

10- Ocorre a dispensação de produtos naturais de origem vegetal: () sim () não

11- Como são adquiridas as matérias primas ou produtos naturais de origem vegetal? Em resposta afirmativa para aquisição dos produtos por distribuidora, qual(is) a(s) distribuidora(s)

12- Conhece a RDC nº 71/2009 da ANVISA, que trata da rotulagem de medicamentos: () sim () não

13- Conhece a RDC nº 26/2014 da ANVISA, que trata do registro de medicamentos fitoterápicos

e produtos tradicionais fitoterápicos: () sim () não

14- Quais são os produtos naturais de origem vegetal mais comercializados?

15- E quais desses produtos são utilizados para doenças do aparelho digestivo?

16- A dispensação dos produtos naturais de origem vegetal é feita por: () prescrição () venda livre () indicação dos funcionários

17- É feita alguma orientação ao cliente no ato de aquisição dos produtos naturais de origem vegetal: () sim () não. Em caso de resposta afirmativa para orientação ao cliente, quais são as mais frequentemente fornecidas (pode assinalar mais de uma opção): () posologia () indicação terapêutica () guarda () reações adversas () interação medicamentosa () Outra(s) Qual (ais)

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: “FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil **Instituição:** Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Pesquisador Responsável: Profª Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral

A pesquisa que contamos com a sua participação, constitui parte de um projeto da Universidade Federal do Maranhão, envolvendo diversos Departamentos, Cursos de Graduação e Pós- Graduação, contando com participação de vários professores, pesquisadores e alunos, sem benefícios financeiros ou econômicos para qualquer pessoa ou instituição envolvida; visando resgatar junto à população maranhense o conhecimento sobre espécies vegetais empregadas terapeuticamente. Nessa etapa da pesquisa, usaremos entrevistas em forma de perguntas, conversas informais e observações; garantindo-se que nenhuma etapa ocasionará constrangimento ou embaraço ao entrevistado. Vale esclarecer que todas as

técnicas a serem empregadas foram previamente avaliadas e aprovadas por profissionais especializados na área. Caso você aceite em participar desse estudo como entrevistado, deverá responder as perguntas, sozinho e/ou com nosso auxílio, sobre o uso terapêutico de espécies vegetais, caracterização da maneira que utiliza (nome da(s) planta(s), formas de preparação, parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, origem da informação, cuidados no armazenamento e conservação da preparação conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação); além dos dados socioeconômicos. Garantimos a você proteção de sua identidade, sem fazermos qualquer referência pessoal a nome, data de nascimento, endereço entre outros; bem como a liberdade de desistência da pesquisa a qualquer momento. Ficam disponíveis os contatos da pesquisadora responsável Roberta Sabrine Duarte Gondim e Professora Dra Flavia Maria Mendonça do Amaral da Universidade Federal do Maranhão. Havendo dúvidas, questionamentos e/ou denúncias, registra-se o endereço e telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, situado na **Avenida dos Portugueses s/n, Campus Universitário do Bacanga, Prédio do CEB Velho, PPPG, Bloco C Sala 07. (fone: 3272-8708).**

Roberta SabrineDuarteGondim

(98)981141659

Dra Flavia Maria Mendonça do Amaral

(98)981147738

Tendo recebido todas as informações necessárias, eu, _____
 RG nº _____, aceito de livre e espontânea vontade, participar dessa
 pesquisa, e informo que assinei e recebi a cópia deste documento. São Luís, de _____ de
 201.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil.

Pesquisador: ROBERTA SABRINE DUARTE GONDIM

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 72813917.2.0000.5086

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.367.451

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO:

A utilização de plantas e/ou seus produtos derivados constitui importante recurso terapêutico, estando em grande expansão mundialmente, refletindo o difícil acesso da população aos serviços de saúde e medicamentos sintéticos (SILVA; HAHN, 2011; SOUZA MARIA et al., 2013). Espécies vegetais, na forma de droga vegetal, planta medicinal, produto tradicional fitoterápico e/ou fitoterápico, representam a base terapêutica e muitas vezes, são o primeiro e/ou único recurso terapêutico de grande parte da população mundial (MACEDO et al., 2007; ALVES, 2013).

A planta medicinal segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a espécie vegetal,



Continuação do Parecer: 2.367.451

Outros	Entrevista_RobertaGondim.docx	06/07/2017 10:02:24	ROBERTA SABRINE DUARTE GONDIM	Aceito
Outros	Entrevista_RobertaGondim.pdf	06/07/2017 09:56:37	ROBERTA SABRINE DUARTE GONDIM	Aceito
Outros	DeclaracaoRobertaGondim.pdf	06/07/2017 09:56:00	ROBERTA SABRINE DUARTE GONDIM	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 06 de Novembro de 2017

Assinado por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)