



UnB
CEILÂNDIA



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

WALLISSON LUAN LEONCIO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DROGAS VEGETAIS PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS COMERCIALIZADAS EM CÁPSULAS
NO PARANOÁ (BRASÍLIA-DF)**

Brasília, DF

2016

WALLISSON LUAN LEONCIO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DROGAS VEGETAIS PARA O TRATAMENTO
DA DOENÇA DE CHAGAS COMERCIALIZADAS EM CÁPSULAS NO PARANOÁ
(BRASÍLIA-DF)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientador (a): Prof^a Dra. Livia Cristina Lira de Sá Barreto

Brasília, DF

2016

WALLISSON LUAN LEONCIO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DROGAS VEGETAIS PARA O TRATAMENTO
DA DOENÇA DE CHAGAS COMERCIALIZADAS EM CÁPSULAS NO PARANOÁ
(BRASÍLIA-DF)**

Brasília, ____/____/____

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Livia Cristina Lira de Sá Barreto
Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília - UnB
Orientadora

Farmacêutica Lorena Freitas Barros Malaquias
Universidade de Brasília - UnB

Farmacêutica Natane Castelo Branco Duarte
Universidade de Brasília - UnB

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as bênçãos na minha vida e por ter conseguido concluir mais uma etapa com sucesso.

Agradeço aos meus familiares, em especial aos meus pais, Márcia e Wilson, e ao meu irmão Wellisson, por todo o apoio e incentivo em diversos momentos, dando-me força e coragem de ultrapassar qualquer barreira.

A minha digníssima professora e orientadora Livia Barreto, por toda dedicação e empenho no meu crescimento profissional e pessoal, pela confiança depositada em mim diversas vezes e todas as oportunidades de conhecimento.

A todos os professores da Faculdade de Ceilândia, pela generosidade em transmitir seus conhecimentos e por todo o aprendizado ao longo da graduação. Nunca esquecerei os conselhos e as experiências vivenciadas.

A minha querida amiga Martina, farmacêutica que me inspira a ser um profissional bem qualificado e humanista, reafirmando os valores da nossa profissão e o respeito aos nossos pacientes.

Aos amigos que conheci na universidade e que tornaram tudo mais leve e divertido, em especial, a minha amiga Andressa Reis, pelo companheirismo e carinho demonstrado.

Por fim, agradeço a Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, que tornou tudo isso possível.

LEONCIO DA SILVA, WALLISSON LUAN

Avaliação da qualidade de drogas vegetais para o tratamento da Doença de Chagas comercializadas em cápsulas no Paranoá (Brasília-DF) / Wallisson Luan Leoncio da Silva, 2016.

Total de folhas: 67

Orientador: Prof.^a Dr.^a Livia Cristina Lira de Sá Barreto

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de Brasília. UnB, Brasília, 2016.

1. Doença de Chagas. 2. Drogas vegetais. 3. Cumarinas. I. Universidade de Brasília. II. Faculdade de Ceilândia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Isolamento de substâncias sublimáveis.....	36
Tabela 2. Determinação de triterpenos, esteróides e saponinas.....	37
Tabela 3. Resultados obtidos com o ensaio qualitativo para determinação de alcalóides com os reagentes gerais <i>Mayer, Bouchardat e Dragendorff</i>	39
Tabela 4. Caracterização farmacognóstica de taninos.....	41
Tabela 5. Caracterização farmacognóstica de antraquinonas das drogas vegetais em análise.....	42
Tabela 6. Determinação de cumarinas.....	44
Tabela 7. Determinação do teor de umidade por dessecação em balança com infravermelho.....	46
Tabela 8. Análise gravimétrica do teor de cinzas totais das drogas vegetais e respectivo valor de referência.....	48
Tabela 9. Análise reológica das drogas vegetais pulverizadas.....	49
Tabela 10. Análise granulométrica das amostras pulverizadas.....	50
Tabela 11. Análise da qualidade farmacêutica de 11 espécies vegetais presentes em um produto na forma de cápsulas disponibilizado no Paranoá (Brasília – DF).....	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação feita por Castro Silva do inseto <i>Triatoma infestans</i>	11
Figura 2. <i>Triatoma infestans</i> , principal vetor da Doença de Chagas.....	11
Figura 3. Formas de evolução do <i>Trypanosoma cruzi</i>	12
Figura 4. Nifurtimox (Lampit [®] , Bayer) e Benznidazol (Radanil [®] , Roche).....	13
Figura 5. Sementes de <i>Amburana cearensis</i>	16
Figura 6. <i>Brosimum audichaudii</i>	17
Figura 7. <i>Carya illinoensis</i>	17
Figura 8. Folhas e frutos da <i>Casearia sylvestris</i>	18
Figura 9. <i>Chenopodium ambrosioides</i>	19
Figura 10. Folhas da espécie <i>Cissus verticillata</i>	20
Figura 11. <i>Croton urucurana</i>	21

Figura 12. <i>Cuphea carthagenensis</i>	22
Figura 13. <i>Equisetum arvense</i>	23
Figura 14. <i>Plantago major</i>	24
Figura 15. <i>Tabebuia avellanedae</i>	25
Figura 16. Ilustração dos infusos obtidos para algumas das drogas vegetais em estudo.....	30
Figura 17. Ilustração da microsublimação empregada para as drogas vegetais presentes nas cápsulas dispensadas no Paranoá (Brasília-DF) para Doença de Chagas.....	31
Figura 18. Ilustração do método estático para determinação do ângulo de repouso.....	34
Figura 19. Ilustração do processo de obtenção do teor de cinzas totais das amostras vegetais.....	35
Figura 20. Ilustração do ensaio qualitativo para determinação de triterpenos e esteróides de algumas espécies vegetais.....	38
Figura 21. Estrutura química do lapachol e da β -lapachona.....	43
Figura 22. Ilustração representativa do resultado positivo para antraquinonas em <i>Tabebuia avellanedae</i> (Ipê-roxo)	43
Figura 23. Reação positiva para a presença de cumarinas em meio alcalino e sob radiação ultravioleta.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Espécie e drogas vegetais objeto de estudo.....	29
Quadro 2. Relação entre fluxibilidade de um pó e o percentual de compressibilidade.....	49

RESUMO

O presente trabalho de pesquisa teve como principal objetivo verificar a qualidade das drogas vegetais presentes em um produto destinado ao tratamento da Doença de Chagas e comercializado no Paranoá-DF na forma de cápsulas. A metodologia adotada consistiu na aplicação de técnicas convencionais sobre o extrato metanólico das espécies vegetais obtido por infusão e o uso da droga pulverizada. As amostras vegetais apresentaram um baixo teor de umidade, característica necessária para manutenção da estabilidade frente à reações enzimáticas e ao crescimento de microorganismos. Além disso, verificou-se níveis normais de cinzas totais, indicando que a quantidade de componentes não-fisiológicos está em conformidade com o permitido pela Farmacopéia Brasileira. Foi possível observar a presença de metabólitos secundários, em especial, a presença de compostos cumarínicos com reconhecida ação antiparasitária na literatura. A avaliação farmacotécnica das drogas vegetais pulverizadas permitiu inferir que a segurança e eficácia terapêutica do composto relacionados à dosagem podem estar comprometidas devido ao fluxo ruim apresentado, o que pode também comprometer a homogeneidade da formulação. Os resultados desse estudo contribuem para o desenvolvimento de futuras formulações à base de drogas vegetais que possuam substâncias de interesse na prática clínica da Doença de Chagas. Contudo, é evidente a necessidade de estudos adicionais para a elucidação dos princípios ativos presentes.

Palavras-chave: Doença de Chagas, drogas vegetais, metabólitos secundários, cumarina, farmacotécnica.

ABSTRACT

The aim of this study was to verify the quality of plant drugs present in a product for the treatment of Chagas disease and marketed in Paranoá-DF in capsule form. The methodology involves the application of conventional techniques on the methanol extract of the plant species obtained by infusion and the use of powdered drug. Plant samples showed a low moisture content, demonstrating necessary feature for stability avoiding enzymatic reactions and growth of microorganisms. Moreover, there were normal levels of total ash, indicating that the amount of non-physiological components is in accordance with Brazilian Pharmacopoeia. It was observed the presence of secondary metabolites, in particular, the presence of coumarin action that is on antiparasitic compounds recognized in the literature. The pharmacotechnical evaluation of powdered vegetable drugs allowed to infer that the safety and therapeutic efficacy of dose-related compound may be compromised due to poor flow, which impact the homogeneity of the formulation. The results of this study may contribute to the development of future plant-based drug formulations possessing substances of interest in clinical practice of Chagas disease. However, it is clear the need for additional studies to elucidate the active principles present.

Keywords: Chagas disease, herbal drugs, secondary metabolites, coumarin, pharmaceutical technology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Tripanossomíase ou “Doença de Chagas”.....	11
1.2 Produtos naturais como terapia antichagásica.....	14
1.3 Etnofarmacologia de algumas espécies vegetais usadas popularmente para tratamento de Doença de Chagas.....	15
1.3.1.0 <i>Amburana cearensis</i> (Allemão) A. C. Sm.....	15
1.3.1.1 <i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul.....	16
1.3.1.2 <i>Carya illinoensis</i> K.....	17
1.3.1.3. <i>Casearia sylvestris</i> Swartz.....	18
1.3.1.4 <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.....	19
1.3.1.5 <i>Cissus verticillata</i> L.....	20
1.3.1.6 <i>Croton urucurana</i> Baillon.....	21
1.3.1.7 <i>Cuphea carthagenensis</i> (Jacq.) J. F. Macbr.....	22
1.3.1.8 <i>Equisetum arvense</i> L.....	22
1.3.1.9 <i>Plantago major</i> L.....	23
1.3.2.0 <i>Tabebuia avellanedae</i> Lorenz ex Grisebach.....	24
1.4 Controle de qualidade de espécies vegetais.....	25
2. OBJETIVO.....	27
2.1 Objetivo geral.....	27
2.2 Objetivos específicos.....	27
3. JUSTIFICATIVA.....	28
4. METODOLOGIA.....	29
4.1 Preparação dos extratos.....	29
4.2 Determinação do teor de umidade por dessecação em balança (RADWAG) com infravermelho.....	30
4.3 Isolamento de substâncias sublimáveis.....	30
4.4 Determinação qualitativa de metabólitos secundários.....	31
4.5 Avaliação das características reológicas das drogas vegetais pulverizadas.....	33

4.6 Determinação de resíduo por incineração em mufla: teor de cinzas totais.....	34
4.7 Avaliação granulométrica.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1 Isolamento de substâncias sublimáveis.....	36
5.2 Determinação qualitativa de metabólitos secundários.....	36
5.3 Determinação do teor de umidade por dessecação em balança com infravermelho.....	45
5.4 Determinação de resíduo por incineração em mufla: teor de cinzas totais.....	46
5.5 Avaliação das características reológicas das drogas vegetais pulverizadas.....	47
6. CONCLUSÃO.....	52
7. REFERÊNCIAS.....	53

1. Introdução

1.1 Tripanossomíase ou “Doença de Chagas”

Aproximadamente 7 milhões de pessoas estão infectadas com a Doença de Chagas no mundo, grande parte na América Latina onde é considerada endêmica (WHO, 2015). O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o agente etiológico causador da doença, seu ciclo evolutivo envolve insetos triatomíneos hematófagos como principais vetores, conhecidos no Brasil como barbeiros (cf. Figuras 1 e 2).

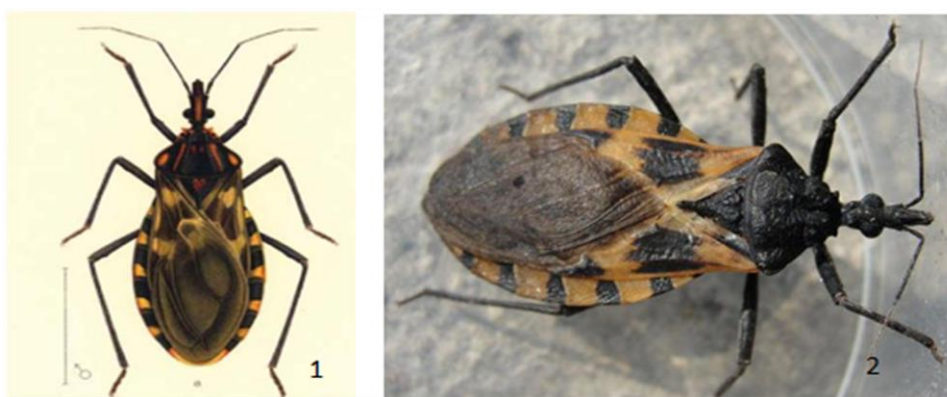
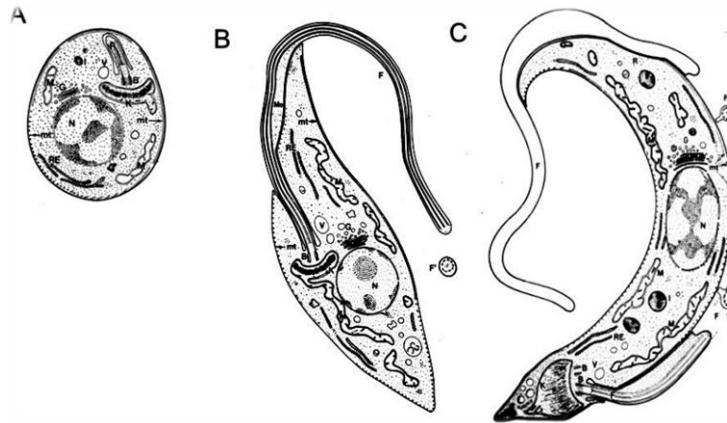


Figura 1. Representação feita por Castro Silva do inseto *Triatoma infestans*.
Fonte: PINTO, 1930. Figura 2. *Triatoma infestans*, principal vetor da Doença de Chagas. Fonte: CULTURA MIX, 2009.

De acordo com o formato celular e a posição do cinetoplasto em relação ao núcleo, o protozoário apresenta três formas distintas durante o seu ciclo de vida: tripomastigotas, amastigotas e epimastigotas (cf. Figura 3) (CUNHA-FILHO, 2012). Quando o inseto ingere os tripomastigotas na corrente sanguínea do hospedeiro mamífero infectado, há uma conversão para a forma epimastigota, que prolifera e origina formas metacíclicas infectantes no intestino do triatomíneo. Estas são eliminadas junto as fezes do inseto e podem invadir novos vertebrados, inicialmente na forma amastigota e depois na forma disseminante da doença, os tripomastigotas (SOEIRO & CASTRO, 2011).



Formas evolutivas do *Trypanosoma cruzi*.
 (A) Amastigota, (B) Epimastigota e (C) Tripomastigota
 Fonte: ARRUDA, 2016.

A transmissão da doença de Chagas pode ocorrer também pela ingestão de alimentos contaminados com as fezes dos triatomíneos ou, dejeções e urina de marsupiais infectados. O alerta é válido principalmente para o consumo de carnes cruas ou mal-cozidas de caça e até mesmo para costumes primitivos de ingestão de triatomíneos (DIAS, 2006). Em áreas urbanas que não possuem o vetor, o risco por transfusão de sangue contaminado é relevante, cerca de 20% (SCHMUNIS, 1999). O transplante de órgãos infectados, assim como o percurso transplacentário de uma mãe contaminada para seu recém-nascido, são outros meios de propagação da doença (WHO, 1997).

A Doença de Chagas, assim como outras doenças tropicais negligenciadas, enfrenta o problema da ausência ou insuficiência de investimentos por parte da indústria farmacêutica em tratamentos eficazes. A fase aguda é caracterizada como um período marcado por alta carga parasitária, geralmente oligossintomática e que apresenta uma mortalidade entre 2 e 8% (BELAUNZARÁN, 2015). Um aspecto importante a ser destacado é que a maioria da população afetada não possui condições de comprar medicamentos de alto custo (DIMITRI, 2012). A quimioprolaxia adotada em processos de transfusão de sangue visa eliminar o parasita no sangue, contudo, o corante triarilmetânico violeta de genciana, único agente empregado com essa finalidade, requer um tempo de exposição de 24 horas para a correta esterilização do sangue e apresenta propriedades mutagênicas. O uso desse método é bastante limitado pois confere coloração púrpura ao sangue e pode manchar a pele e a mucosa dos usuários, podendo causar ainda a

microaglutinação e a aglomeração dos eritrócitos (SAÚDE-GUIMARÃES & FARIA, 2007; DIAS & WENDEL, 1992).

A variabilidade de cepas de *Trypanossoma cruzi* existentes em diferentes países e zonas geográficas dificultam a busca por medicamentos efetivos. Desde a descoberta do agente causador da Doença de Chagas, em 1909, pelo médico e investigador brasileiro Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas, foram desenvolvidos inúmeros estudos com o objetivo de estabelecer uma quimioterapia favorável. Ao longo dos anos, houve um aprimoramento do conhecimento biológico e fisiopatogênico da doença, porém, esse avanço restringiu-se ao desenvolvimento de apenas dois medicamentos com viabilidade de uso: o Nifurtimox (Lampit, Bayer) e o Benznidazol (Radanil, Roche), descobertos em 1965 e em 1971 (DÍAZ *et al.*; BELAUNZARÁN; 2015) (*cf.* Figura 4). Ambos atuam na fase aguda da doença, com índices de cura parasitológica entre 60% a 80% (MALIK *et al.*, 2015).



Figura 4. Nifurtimox (Lampit®, Bayer) e Benznidazol (Radanil®, Roche).
Fonte: RODRIGUEZ, 2014.

Os fármacos disponíveis apresentam graves efeitos adversos que podem promover a interrupção do tratamento, tais como parestesias, polineuropatias periféricas, dermatites, anorexia, náusea, vômito, dor de cabeça, vertigem e depressão do sistema nervoso central ou sintomas maníacos. Apesar de diminuir o curso da infecção na fase aguda, tanto o Nifurtimox quanto o Benznidazol, requerem a administração de doses elevadas por um longo período, isso é determinante para o sucesso do tratamento (DÍAZ *et al.*, 2015; MARIN-NETO, 2009; SAÚDE-GUIMARÃES & FARIA, 2007).

Na fase crônica, a resposta imunitária limita a proliferação, mas não erradica a infecção (ALBAREDA *et al.*, 2006). A cardiomiopatia é uma das principais manifestações nessa etapa, resultando em um crescimento demasiado do órgão, aneurisma ventricular, falha congestiva do coração, tromboembolismo e arritmias cardíacas. Alterações no sistema digestivo também são previstas (BELAUNZARÁN, 2015).

O Nifurtimox não é permitido no Brasil, em contrapartida, é frequentemente utilizado na América Central. Nessa região, estudos reportaram a incidência de efeitos adversos em pelo menos 40% dos pacientes em tratamento com o fármaco (MARIN-NETO, 2009). Entre 1965 e 1985, foi realizado um estudo comparativo sobre a efetividade desses medicamentos, o Nifurtimox apresentou uma frequência de cura de apenas 6%, enquanto que o Benznidazol teve um percentual de 10%. O Benznidazol é eficaz no início da infecção e em quadros clínicos em que o coração não está comprometido, sua ação está voltada contra os tripomastigotas, a forma circulante da doença (SILVA *et al.*, 2013; SAÚDE-GUIMARÃES & FARIA, 2007).

Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elaborou uma série de critérios que caracterizam um fármaco ideal para o tratamento da doença de Chagas, o que inclui: cura parasitológica em casos agudos e crônicos; baixas doses necessárias para um efeito máximo; custo reduzido, garantindo a acessibilidade aos pacientes; ausência de efeitos teratogênicos e baixos efeitos colaterais; tratamento sem a necessidade de hospitalização e que não induza a resistência.

1.2 Produtos naturais como terapia antichagásica

Diante das dificuldades enfrentadas com os medicamentos antiparasitários atuais, há uma busca constante por novos quimioterápicos que possuam eficácia e baixa toxicidade. Nesse contexto, o uso de drogas vegetais é uma alternativa promissora, ainda hoje temos substâncias químicas obtidas diretamente da natureza que não foram sintetizadas por métodos economicamente viáveis. Com uma estimativa de 55.000 espécies de plantas superiores, o Brasil é reconhecido como o país com maior diversidade genética do mundo (LEITE, 2009). Em uma análise da diversidade de todo o planeta, apenas uma pequena porcentagem de quase 350.000 espécies de plantas conhecidas, foi investigada do ponto de vista fitoquímico, e

destas, uma fração mínima de derivados foi analisada do ponto de vista farmacológico (HOSTETTMANN *et al.*, 2003).

Substâncias de origem natural de diferentes classes, como terpenóides, quinonas, flavonóides e, em especial, cumarinas, apresentam resultados promissores contra cepas de *T. cruzi* (SAÚDE-GUIMARÃES & FARIA, 2007). A bioatividade *in vitro* de compostos cumarínicos da espécie *Polygala sabulosa* (*Polygalaceae*), por exemplo, demonstra elevado potencial antiparasitário contra formas epimastigotas e tripomastigotas, com valores IC₅₀ de 10,5 e 88,2 µg/m respectivamente (PIZZOLLATI *et al.*, 2008). A benzoquinona embelina, isolada da espécie *Oxalis erythrorhiza*, é capaz de provocar a lise de 100% dos protozoários em uma concentração de 100 µg/mL (FERESIN *et al.*, 2003). Enquanto que a espécie *Raulinoa echinata* (*Rutaceae*), por sua vez, inibe o crescimento da forma tripomastigota em 72% quando aplicada a 100 µg/mL, ação promovida pelo sinergismo de compostos triterpênicos e cumarínicos (BIAVATTI *et al.*, 2001). A partir da indução de estresse oxidativo, interferência em processos enzimáticos, inibição na síntese de nucleotídeos, entre outros mecanismos, algumas espécies vegetais têm demonstrado a capacidade de impedir a progressão da doença.

1.3 Etnofarmacologia de algumas espécies vegetais usadas popularmente para tratamento de Doença de Chagas

1.3.1.0 *Amburana cearensis* (Allemão) A. C. Sm.

Amburana cearensis, pertencente à família Fabaceae, é uma espécie arbórea encontrada na região nordeste do Brasil. É popularmente conhecida como cumaru, imburana, imburana-de-cheiro ou umburana e, possui requerido valor madeireiro, ornamental, forrageiro e medicinal para a população do semiárido (CAMPOS *et al.*, 2013). A espécie apresenta flores brancas, sementes pretas de odor forte e caule vermelho-pardacento, pode atingir até 15 m de altura (PIO-CORRÊA, 1984). As folhas, o caule e as sementes (*cf.* Figura 5) são usadas no preparo de chás com ação terapêutica antiinflamatória e espasmolítica, além de ser comum a utilização em tratamentos de bronquite, tosse e asma (CANUTO & SILVEIRA, 2006).

Silveira & Pessoa (2005) destacam o interesse popular nas sementes de *Amburana cearensis* para o alívio sintomático da dor de dente, enquanto que a

casca retirada do caule é empregada na terapêutica de dores reumáticas. Geralmente, essa espécie é indicada no tratamento de sintomas agudos de uma doença, como febre e calafrios (GIMENEZ *et al.*, 1996).



Figura 5. Sementes de *Amburana cearensis*.
Fonte: PROJETO VERDE, 2015.

1.3.1.1 *Brosimum gaudichaudii* Trécul.

Brosimum gaudichaudii, pertencente à família Moraceae, é uma espécie arbórea típica do cerrado brasileiro (SANO & ALMEIDA, 2008), com altura entre 4 e 10 m (POTT & POTT, 1994), que apresenta frutos amarelos e carnosos (*cf.* Figura 6) (MELO *et al.*, 1998). Lorenzi & Matos (2009) relatam o uso medicinal das raízes, cascas e folhas em várias regiões brasileiras, no preparo de chás, banhos, pomadas, loções e garrafadas.

Conhecida popularmente como mama-cadela, algodão-do-campo e inharé, é indicada contra gripes e bronquites, como depurativo do sangue (RODRIGUES & CARVALHO, 2001), desintoxicante (BARROS, 1982) e principalmente no tratamento de leucomelanodermias, como o vitiligo (ALVES *et al.*, 2000). Destaca-se em sua composição química a presença de furocumarinas fotossensibilizantes capazes de promover a repigmentação da pele: o psoraleno e o bergapteno, ambas substâncias extraídas das raízes de *Brosimum gaudichaudii*, sendo essa última encontrada também nas cascas e frutos maduros da espécie (DEAN, 1963; POZZETI & BERNARDI, 1971).

Conforme os testes experimentais realizados por Cunha *et al.* (2008), essa espécie pode ser considerada de baixa toxicidade aguda, provocando efeitos adversos, como náuseas e vômitos, apenas em doses altas.



Figura 6. *Brosimum gaudichaudii*. Fonte: CARVALHO, 2015.

1.3.1.2 *Carya illinoensis* K.

Carya illinoensis, pertencente à família Juglandaceae, é uma espécie arbórea nativa da América do Norte que atinge até 50 m de altura. É popularmente chamada de noz-pecan, nogueira-pecan ou simplesmente, pecan. Possui tronco retilíneo com casca franzida, folhas dispostas em forma de penas e finamente dentadas, frutos carnosos e de apenas uma semente, além de flores masculinas e femininas pouco atrativas (*cf.* Figura 7) (BRITANNICA ACADEMIC, 2016). Kris-Etherton *et al.* (2008), baseado em estudos epidemiológicos, afirma que o consumo das nozes favorece a redução do risco de doença cardíaca, algo que pode ser explicado pela baixa presença de lipídios saturados e altas concentrações de monoinsaturados.



Figura 7. *Carya illinoensis*. Fonte: DEVA, 2012.

As nozes-pecã são ricas em gordura, em sua composição química identifica-se a presença de elevados níveis de γ -tocoferol que são rapidamente metabolizados após a ingestão e inibem o stress oxidativo (COONEY *et al.*, 1993), atribuindo à espécie propriedades antioxidantes e antiinflamatórias (JIANG *et al.*, 2002; JIANG & AMES, 2003).

1.3.1.3 *Casearia sylvestris* Swartz

Casearia sylvestris, pertencente à família Salicaceae (antiga Flacourtiaceae), é uma planta lenhosa, arbustiva ou arbórea, encontrada por toda América Latina, comumente chamada Porangaba. Dentre seus nomes populares é também conhecida como “guaçatonga”, “chá de bugre” ou “cafezinho do mato”. As folhas da *Casearia sylvestris* são assimétricas e de formato elíptico ou ovalado (*cf.* Figura 8), as flores são pequenas, numerosas e de coloração esverdeada, e os frutos, são cápsulas septícidas de arilo vermelho que envolvem as sementes (SCAVONE, 1979; LORENZI, 1992).



Figura 8. Folhas e frutos da *Casearia sylvestris*.
Fonte: LOPES, 2012.

Segundo Mesquita *et al.* (2005), extratos etanólicos e hexânicos da *Casearia sylvestris* var. língua demonstraram potente atividade antiprotozoária em quase todas as partes da planta. Testes *in vitro*, também ressaltaram a atividade tripanocida contra formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, apresentando valores IC 50 que variam de 0,3 a 3,4g/mL (ESPINDOLA, 2004). Tribos indígenas costumam utilizar o decocto ou a maceração da casca da *Casearia sylvestris* para

tratar a diarreia, assim como o uso das sementes e raízes para tratar feridas e casos de hanseníase tópica (CHIAPPETA, 1983; TAYLOR, 2002).

1.3.1.4 *Chenopodium ambrosioides* L.

Chenopodium ambrosioides, pertencente à família Amaranaceae, é uma planta herbácea de aroma forte, nativa da América Central e originária do México. Alcança até 1 m de altura, caule piloso e sulcado, flores verdes pequenas dispostas em espigas axilares densas, pequenos frutos pretos e folhas simples, providas de pelos, sendo as superiores sésseis e as inferiores pecioladas (*cf.* Figura 9).



Figura 9. *Chenopodium ambrosioides*. Fonte: HENRIETTE CRESS, 2010.

No Brasil, é conhecida como “Erva-de-Santa-Maria” ou “Mastruz”, espécie rica em monoterpenos, especialmente elevados teores de ascaridol nas sementes, nas folhas e no caule (LORENZI & MATOS, 2002). O ascaridol encontrado em extratos etanólicos é responsável pelas propriedades antinociceptivas, sedativas e antiinflamatórias da planta (TRIVELLATO-GRASSI *et al.*, 2013). Sua ação antiparasitária inclui atividade contra o *Trypanossoma cruzi* (KIUCHI *et al.*, 2002) e o *Plasmodium falciparum* (POLLACK *et al.*, 1990). As folhas de *Chenopodium ambrosioides* são usadas em preparações caseiras como antigripais, anti-helmínticos, repelentes, antipiréticos e tônicos, além disso, estudos reportam a utilização contra problemas hepáticos e digestivos, bronquite e hematomas (LORENZI & MATOS, 2002; DI STASI *et al.*, 1989). Lall & Meyer (1999) também atribuem propriedades antibacterianas à espécie.

1.3.1.5 *Cissus verticillata* L.

Cissus verticillata, pertencente à família Vitaceae, é uma espécie de erva escandente ou sarmentosa, com ampla distribuição pela América Central e América do Sul. Geralmente encontrada perto de cursos de água e ambientes ensolarados, é cultivada em jardins domésticos para fins ornamentais e medicinais (LORENZI, 2008). Cortina japonesa, uva brava, anil trepador (BELTRAME *et al.*, 2001) e cipó-pucá (BARBOSA *et al.*, 2002), são algumas das denominações comuns usadas para a espécie, contudo, é mais conhecida como insulina vegetal (OLIVEIRA, 2006). A espécie é caracterizada por folhas simples, ovadas ou oblongas, dispostas no caule de forma oposta umas às outras, com ápice agudo, base incisa e margem às vezes denticulada (*cf.* Figura 10). Apresenta inflorescências corimbiformes e multifloras, com flores brancacentas pequenas e, frutos ovoides globosos de cor preta depois da maturação (LORENZI & MATOS, 2002).

Segundo Ferreira *et al.* (2008), o extrato metanólico da planta confere proteção gástrica ao organismo. No Brasil, as partes vegetativas aéreas são usadas na forma de chá no combate ao reumatismo, epilepsia e diabetes melitos tipo 2 (Viana *et al.*, 2004; Oliveira *et al.*, 2012). A espécie possui atividades antiinflamatórias e anticonvulsivantes, comprovadas cientificamente (Garcia *et al.*, 2000; Medeiros *et al.*, 2002).



Figura 10. Folhas da espécie *Cissus verticillata*.
Fonte: ROOD, 2010.

1.3.1.6 *Croton urucurana* Baillon

Croton urucurana, pertencente à família Euphorbiaceae, é conhecida na medicina popular como sangra d'água, sangue-de-dragão ou urucurana. É uma espécie arbórea decídua, heliófita e com folhas caducas, presente em terrenos brejosos e muito úmidos. Típica do cerrado mato-grossense, é uma árvore lenhosa e pioneira, recomendada no plantio de espécies mistas, pois fornece nutrientes que melhoram a qualidade do solo (cf. Figura 11) (LORENZI, 1992). As partes mais utilizadas para fins terapêuticos são: a casca, a seiva vermelha e o exsudato goma (GONZALEZ-TORRES, 1970).



Figura 11. *Croton urucurana*. Fonte: ÁRVORES DO BRASIL, 2016.

Alves *et al.* (2008) relatam o uso popular da casca no preparo de chás que aliviam ou tratam dores nas costas, úlceras e gastrites. Alguns estudos científicos identificam o potencial antimicrobiano da espécie contra *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium*, isso devido à presença de ácido acetilauritólico e catequinas isolados da entrecasca da planta (PERES *et al.*, 1997). São descritas na literatura outras propriedades farmacológicas atribuídas à *Croton urucurana*, como a ação antioxidante, antirreumática, antidiarreica, anticancerígena e cicatrizante (GURGEL *et al.*, 2005; SALATINO *et al.*, 2007).

1.3.1.7 *Cuphea carthagenensis* (Jacq.) J. F. Macbr.

Cuphea carthagenensis, pertencente à família Lythraceae, é uma espécie herbácea encontrada no Brasil e em outros países da América, conhecida popularmente como Sete-Sangrias. Anual e de crescimento espontâneo, habita preferivelmente locais úmidos, medindo de 20 a 50 cm. Essa espécie apresenta folhas simples e opostas, caule avermelhado e flores lilases dispostas nas axilas foliares (cf. Figura 12) (LORENZI & MATOS, 2002). A infusão ou decocção das partes aéreas da planta é utilizada tradicionalmente na prevenção e tratamento de doenças circulatórias e cardíacas, como arteriosclerose, hipertensão arterial (LORENZI & MATOS, 2008), varicoses e dores nas pernas (VENDRUSCOLO & MENTZ, 2006).

Duarte *et al.* (2002) relatou atividade antibiótica sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas. Além disso, foram constatadas atividades antioxidantes das folhas de *Cuphea carthagenensis* e atividade antiviral sobre o Herpes simplex vírus tipo I (HSV-1) (SCHULDT *et al.*, 2004; ANDRIGHETTI-FROHNER *et al.*, 2005).



Figura 12. *Cuphea carthagenensis*. Fonte: SHUHUI, 2012.

1.3.1.8 *Equisetum arvense* L.

Equisetum arvense, pertencente à família Equisetaceae, é uma árvore arbustiva e perene, nativa do hemisfério norte, especialmente na Europa. Conhecida como “cavalinha”, a espécie possui uma ampla capacidade de adaptação, podendo

ser encontrada em pântanos, beira de rios, aterros e campos abertos (HAGER, 2013). Atinge uma altura entre 20 e 65 cm, apresentando ramificações no caule e sendo desprovida de folhas e flores (cf. Figura 13) (BUCHAUL, 2001). Comumente utiliza-se as partes aéreas em diversos tratamentos caseiros, sobretudo os talos estéreis.

A espécie possui ação diurética comprovada cientificamente, sendo utilizada como um tratamento de apoio na perda de peso, geralmente na forma de infusões. De acordo com Radulovic (2006), *Equisetum arvense* demonstra atividade antimicrobiana contra uma grande variedade de cepas, entre elas, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Por seu teor mineral, é recomendada em casos de anemia e debilidade física, além disso, apresenta ação antiplaquetária (HASSANE *et al.*, 2004). Nagai *et al.* (2005), por sua vez, relatam a presença de substâncias sequestradoras de oxigênio, destacando a atividade antioxidante da espécie.



Figura 13. *Equisetum arvense*. Fonte: LONE, 2015.

1.3.1.9 *Plantago major* L.

Plantago major L., pertencente à família Plantaginaceae, também conhecida como tansagem, tanchagem ou plantagem (LORENZI, 2000; MATTOS, 1996), é uma espécie herbácea e perene que cresce espontaneamente em gramados, jardins, beiras de estradas e trilhas (cf. Figura 14) (BACCHI *et al.*, 1984; WHITFIELD *et al.*, 1996). Hoffman (2003) cita o uso dessa espécie em preparados caseiros nas formas de loções, pomadas e cataplasmas, com a finalidade de combater ulcerações de pele por meio de suas propriedades cicatrizantes. Samuelsen *et al.* (2000), por sua vez, descreve uma série de atividades biológicas atribuídas ao

Plantago major, como a capacidade de modular a resposta imunitária, ação antioxidante, antiinflamatória e analgésica, além de efeitos anti-hipertensivos.



Figura 14. *Plantago major*. Fonte: DS WAY, 2015.

Na medicina chinesa há relatos do uso das sementes em terapias contra o reumatismo, casos de diarreia e disenteria, assim como a utilização das raízes em tratamentos dentários (DUKE, 1989).

1.3.2.0 *Tabebuia avellanedae* Lorenz ex Grisebach.

Tabebuia avellanedae, pertencente à família Bignoniaceae, é uma espécie arbórea encontrada na América do Sul e típica da savana brasileira. Mais conhecida como ipê-roxo, possui alguns outros nomes populares: lapacho, ipê-roxo-da-mata, peúva, ipê-cavatã, pau d'arco-roxo e ipê-preto. A árvore atinge uma altura de 20 a 35 m, apresenta tronco cilíndrico, casca fissurada, folhas compostas palmadas e com flores roxas, raramente brancas (cf. Figura 15) (LORENZI, 2008). A entrecasca de *Tabebuia avellanedae* é a parte mais utilizada nos preparados medicinais caseiros (SILVA, 2006).

Entre as várias naftoquinonas isoladas do ipê-roxo, a β -Lapachona (derivada do lapachol) apresenta maior atividade contra o parasita *Trypanossoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Sua ação envolve mecanismos complexos de indução de apoptose das células e estresse oxidativo (SILVA *et al.*, 2003). O conhecimento popular e as pesquisas científicas atribuem à essa espécie propriedades adstringentes, antidiarreicas, antiinflamatórias, tripanocidas, antivirais, leishmanicidas, antibacterianas e purgativas (SILVA, 2003; MOON *et al.*, 2007).



Figura 15. *Tabebuia avellanedae*. Fonte: WILD ROSE, 2016.

1.4 Controle de qualidade de espécies vegetais

O uso de drogas vegetais como alternativa terapêutica segura deve ser resguardado por um controle de qualidade criterioso, visto que a complexa composição química possibilita a ocorrência de reações adversas, assim como muitos medicamentos (GIL, 2010).

Um produto de qualidade é aquele que está em conformidade com os requisitos que atendam às necessidades do público e provem confiança no seu uso. De acordo com a legislação vigente, fitoterápicos não registrados oficialmente e cujos dados para a preparação da respectiva monografia inexistem, mesmo produzidos com orientação farmacêutica são considerados ilegais (FERRO, 2008).

Os ensaios de controle de qualidade da droga vegetal visam a avaliação das características físicas, químicas e microbiológicas da matéria-prima, a fim de assegurar uma produção uniforme em todos os lotes de produção, garantir doses eficazes de metabólitos ativos e aferir a estabilidade do medicamento fitoterápico (LEITE, 2009). Além disso, garante a pureza e a identificação de marcadores químicos que possuam relevância na prática clínica.

Agricultores e detentores do saber popular devem ser aproximados do conhecimento adquirido em grandes centros de pesquisa. O governo e as instituições acadêmicas precisam compartilhar com a população os progressos obtidos com plantas medicinais, essas informações beneficiam principalmente comunidades rurais que utilizam com frequência as plantas in natura, orientações quanto ao uso correto e a eventual toxicidade dessas plantas (FERRO, 2008).

Segundo Cardoso (2006), para um controle de qualidade efetivo do produto natural comercializado, são necessários parâmetros que caracterizam desde a matéria-prima até o produto acabado. Dickens (1994) alerta sobre a necessidade do rígido e preciso controle de qualidade dessas preparações ao citar duas mortes por ataque cardíaco em Hong Kong, vítimas da intoxicação por aconitina após a ingestão de um preparado contendo plantas medicinais. O importante é esclarecer que natural não é sinônimo de seguro, não significa que seja livre de efeitos adversos e indicado a qualquer pessoa.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de um produto natural na forma de cápsulas, disponibilizado à população no Paranoá (Brasília-DF), através da avaliação farmacêutica das 11 espécies vegetais constituintes.

2.2 Objetivos específicos

Para alcançar o objetivo principal proposto, a avaliação da qualidade das 11 drogas vegetais em estudo foi realizada em duas etapas:

- Avaliação farmacognóstica para que, de forma comparativa à literatura, fosse determinada a qualidade fitoquímica e
- Avaliação farmacotécnica das drogas pulverizadas para fornecer informações e cuidados necessários à manipulação desta forma farmacêutica.

3. Justificativa

A variabilidade de cepas de *Trypanossoma cruzi* isoladas em diferentes países e zonas geográficas dificulta o uso da terapêutica medicamentosa atual, tornando-se uma estratégia limitada somente à fase aguda da doença e bastante criteriosa, devido aos diversos efeitos colaterais e ao ajuste de dose necessário para a eficácia pretendida.

Em contrapartida, produtos de origem natural atuam principalmente contra o desenvolvimento das cepas e podem ser encontrados em abundância na flora nativa. Entretanto, sua constituição e produção devem apresentar rígidos padrões de qualidade para que a utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos sejam favoráveis à saúde humana, tanto em segurança quanto em eficácia.

O estudo dos metabólitos secundários presentes em uma droga vegetal possibilita o conhecimento das propriedades farmacológicas que podem ser exploradas dependendo das quantidades requeridas para efeito terapêutico. É o primeiro passo na caracterização de uma espécie como planta medicinal e correlaciona o sistema natural de defesa e nutrição de um vegetal, com a possibilidade de uso contra às mais diversas enfermidades humanas.

Atualmente, as instituições de ensino representam as principais fontes de pesquisa e desenvolvimento de novas formulações terapêuticas. Mesmo com o uso de métodos convencionais, representam e determinam um avanço no conhecimento científico e o ponto de partida para novas descobertas e inovações, cada vez mais escassas nos dias atuais. A padronização de um fitoterápico depende então, da prospecção fitoquímica da matéria-prima vegetal e do controle de qualidade desta e do produto acabado.

4. Metodologia

4.1 Preparação dos extratos

Os extratos metanólicos das drogas vegetais em estudo (*cf.* Quadro 1) utilizados nas análises de caracterização foram obtidos mediante o método de infusão. Foi utilizado 1 g de cada droga vegetal pulverizada e 10 mL de metanol (VETEC®). O solvente foi aquecido até atingir o seu estado de ebulição e, em seguida, a planta foi vertida sobre este. O recipiente contendo o extrato permaneceu em repouso por cerca de 5 minutos, sendo filtrado e o infuso armazenado posteriormente sob refrigeração (*cf.* Figura 16).

Espécie vegetal	Droga vegetal
<i>Amburana cearenses</i>	Semente
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	Raíz
<i>Carya illinoensis</i>	Folha
<i>Casearia sylvestris</i>	Folha
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Folha
<i>Cissus verticillata</i>	Folha
<i>Croton urucurana</i>	Entrecasca
<i>Cuphea carthagenensis</i>	Folha
<i>Equisetum arvense</i>	Caule
<i>Plantago major</i>	Folha
<i>Tabebuia avellaneda</i>	Entrecasca

Quadro 1. Espécie e drogas vegetais objeto de estudo.

Fonte própria.



Figura 16. Ilustração dos infusos obtidos para algumas das drogas vegetais em estudo. Da esquerda para direita: *Casearia sylvestris*, *Brosimum gaudichaudii*, *Amburana cearensis* e *Chenopodium ambrosioides*. Fonte própria.

4.2 Determinação do teor de umidade por dessecação em balança (RADWA) com infravermelho

A determinação do teor de umidade foi realizada em triplicata, por dessecação da droga vegetal em balança térmica de aquecimento por raios infravermelhos. A balança foi calibrada à 120°C / 3 min, sendo observado o peso inicial da amostra, assim como o peso constante, quando a massa não variou mais do que 0,25%. O teor de umidade foi calculado de acordo com as equações a seguir:

$$\text{Peso inicial} - \text{Peso final} = x \text{ quantidade de água}$$

$$\text{Teor de umidade \%} = \frac{\text{quantidade de água} \times 100}{\text{Peso inicial}}$$

4.3 Isolamento de substâncias sublimáveis

O procedimento consistiu em colocar um anel metálico sobre uma lâmina e em seu interior depositar alguns miligramas da droga vegetal pulverizada. Depois, outra lâmina foi colocada sobre o anel metálico. Este conjunto foi então levado à chapa de

aquecimento (LS LOGEN), onde depois de alguns minutos, observou-se a formação ou não de cristais na lâmina superior (cf. Figura 17). Em um microscópio óptico, quando comprovada a presença de cristais, estes foram caracterizados quanto a forma e a coloração.



Figura 17. Ilustração da microsublimação empregada para as drogas vegetais presentes nas cápsulas dispensadas no Paranoá (Brasília-DF) para Doença de Chagas. Fonte própria.

4.4 Determinação qualitativa de metabólitos secundários

Triterpenos e esteroides: reação de Liebermann e Buchard

Em uma placa de Petri foram colocados 2 mL do infuso metanólico da droga vegetal. Esta placa foi aquecida até a total evaporação do solvente e o resíduo seco foi lavado com clorofórmio. A solução apolar obtida foi transferida para um tubo de ensaio. A esse tudo foram adicionados 2,5 mL de anidrido acético e 0,5 mL de ácido sulfúrico para observação de reação de coloração. Sendo observadas colorações vermelha ou marrom na presença de triterpenos e verde ou azul para esteróides.

Saponinas: ensaio de afrogenicidade

Para a determinação de saponinas, foi utilizado o ensaio de afrogenicidade, que indica a presença desses metabólitos em solução aquosa quando há formação de espuma abundante e persistente após agitação vigorosa.

O resíduo contido na placa de Petri obtido com a retirada da solução clorofórmica produzida para a determinação de triterpenos e esteroides, foi lavado com água destilada e transferido para um tubo de ensaio, que foi agitado vigorosamente.

Alcalóides: reação de precipitação com reagentes gerais para alcalóides

Para a determinação de alcalóides procedeu-se nova infusão, utilizando mesma metodologia indicada no item 4.1, porém o solvente utilizado para extração foi solução aquosa de ácido clorídrico a 1%.

A determinação de alcalóides foi realizada por meio da filtração do infuso em 3 placas de Petri. Em sequência, para cada placa, foi adicionada uma gota de reagente geral para alcalóides: *Mayer*, *Bouchardat* ou *Dragendoff*. A presença de precipitado nas três placas é um indicativo da presença de alcalóides na droga vegetal. Porém, quando visualizado apenas em duas placas de Petri, novos testes são necessários para a comprovação.

Taninos: reação com gelatina

Em um tubo de ensaio foram colocados 2 mL do extrato metanólico vegetal e adicionadas 2 gotas de ácido clorídrico diluído, logo em seguida, 2 gotas de uma solução de gelatina a 2,5% foram colocadas sobre a mistura. A formação de um precipitado nítido indica a presença de taninos totais.

Taninos: reação com cloreto férrico

Em um tubo de ensaio foram colocados 2 mL do infuso vegetal. Em seguida, foram adicionados 10 mL de água destilada e 4 gotas de cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. A formação de precipitado de coloração azulada indica a presença de taninos hidrolisáveis, enquanto precipitado de coloração esverdeada indica a presença de taninos condensados. Na presença de ambos os tipos de taninos, hidrolisáveis e condensados, coloração cinza escura é desenvolvida.

Antraquinonas: reação de Borntrager

A caracterização foi realizada através da reação de Borntrager, em um Erlenmeyer (50 mL), 5 mL do extrato metanólico vegetal foram diluídos em 5 mL de água destilada. Depois, acrescentou-se 10 mL de amônia. Quando o resultado é

positivo, a cor alaranjada é visualizada, significando a formação de fenatos de amônia.

Cumarinas: observação de fluorescência em meio básico

A determinação de cumarinas foi realizada pelo método de fluorescência. Algumas gotas do extrato metanólico vegetal foram colocadas sobre um papel de filtro, formando um traço. A amostra então foi analisada na câmara de luz ultravioleta para observação de fluorescência. Logo após, adicionou-se algumas gotas de solução diluída de NaOH e um anteparo sobreposto à metade do traço, sendo analisada novamente na câmara UV. A análise consistiu na lenta retirada do anteparo, enquanto observava-se a formação ou intensificação de fluorescência.

A cumarina não apresenta fluorescência ao contrário das demais moléculas pertencentes a este grupo metabólico. Entretanto, em meio básico e com a incidência de luz ultravioleta, a cumarina altera sua configuração apresentando fluorescência. As demais cumarinas apresentam fluorescência intensificada em meio básico e incidência de luz ultravioleta.

4.5 Avaliação das características reológicas das drogas vegetais pulverizadas

Determinação do ângulo de repouso

Uma proveta volumétrica (25 mL) foi totalmente preenchida com a droga vegetal pulverizada, sendo esta posteriormente invertida sobre uma superfície plana. A medida que a proveta foi levantada, houve a formação de uma estrutura cônica devido ao escoamento das partículas sólidas. Utilizando um transferidor, foi possível a determinação do ângulo de repouso de cada amostra analisada (*cf.* Figura 18). O escoamento de cada amostra foi realizado em triplicata e as aferições em cada escoamento foi realizada em três posições distintas, totalizando nove determinações para cada amostra vegetal. Ângulos menores ou próximos a 25° foram considerados indicadores de fluxo bom, enquanto que os resultados elevados próximos a 50°, de fluxo ruim.

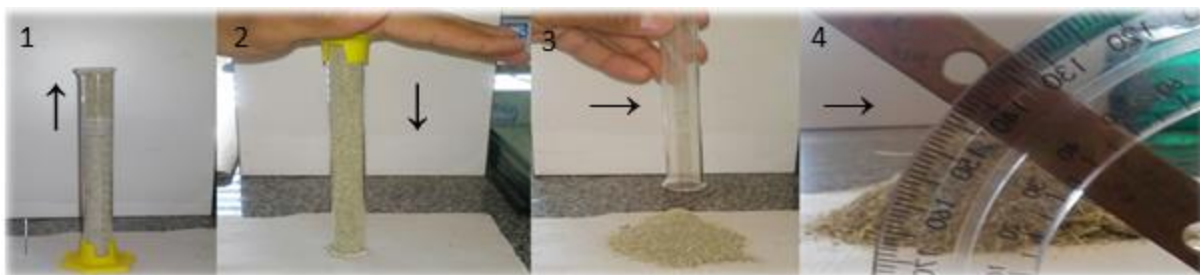


Figura 18. Ilustração do método estático para determinação do ângulo de repouso. 1) Preenchimento da proveta, 2) inversão rápida da proveta, 3) suspensão da proveta para promover escoamento do material sólido e 4) aferição do ângulo de repouso com auxílio de transferidor. Fonte própria.

Determinação do índice de compressibilidade

A determinação é realizada através do empacotamento das partículas, que geram variações na densidade bruta do pó à medida que ocorre a sua consolidação. Uma proveta volumétrica (10 mL) foi preenchida em sua totalidade com a amostra vegetal pulverizada, em seguida, realizou-se 10 séries de 10 compactações manuais. O índice de compressibilidade foi calculado de acordo com a equação a seguir (AUTON, 2005).

$$\% \text{ compressibilidade} = \frac{D_f - D_o}{D_f} \times 100$$

Onde, D_f corresponde a densidade final e D_o a densidade inicial.

4.6 Determinação de resíduo por incineração em mufla: teor de cinzas totais

A determinação de cinzas totais estabelece a quantidade de substância residual não-volátil no processo de incineração especificado. Primeiro, foram pesadas 3 g de cada amostra (pulverizada) em balança analítica e estas, transferidas para cadinhos devidamente preparados e pesados. Logo após, as amostras foram submetidas ao pré-aquecimento por bico de Bunsen, uma forma de liberar o calor interno da droga vegetal e evitar reações com as altas temperaturas da mufla. O próximo passo consistiu em armazenar as amostras em mufla calibrada à 600°C, durante 3 horas consecutivas, até que todo o carvão fosse eliminado (*cf.* Figura 19). Em seguida, foram resfriadas em dessecador e novamente pesadas. O procedimento foi realizado em triplicata.



Figura 19. Ilustração do processo de obtenção do teor de cinzas totais das amostras vegetais. 1) Combustão prévia da amostra por bico de Bunsen, 2) incineração da amostra em mufla a 600°C/3 horas, 3) Cinzas obtidas após o processo de incineração. Fonte própria.

O cálculo do teor de cinzas totais foi realizado de acordo com a equação a seguir:

$$\% \text{ de cinzas totais} = \frac{\text{peso total de cinzas (g)} \times 100}{\text{Peso inicial da droga seca}}$$

4.7 Avaliação granulométrica

A avaliação granulométrica de cada espécie vegetal foi realizada através da tamisação do material seco, utilizando tamises com aberturas de malhas (μm): 1000, 850, 600, 425, 300 e 212. Os tamises e prato coletor foram pesados e empilhados, seguindo a ordem de maior abertura de malha para a menor, finalizando o conjunto com o prato coletor. O conjunto de tamises foi tampado e preso à base vibratória do equipamento que funcionou durante 30 minutos em vibração média. A amostra foi pesada antes de iniciar o ensaio. Após o ensaio foram pesados os tamises e prato coletor. A análise dos resultados foi realizada por meio de Probitos.

5. Resultados e discussão

5.1 Isolamento de substâncias sublimáveis

A Tabela 1 apresenta os resultados do isolamento de substâncias sublimáveis conforme o método (4.3).

Tabela 1. Isolamento de substâncias sublimáveis.

Espécie vegetal	Microssublimação	Observações
<i>Amburana cearensis</i>	-	-
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	+	Pequenos e finos
<i>Carya illinoensis</i>	-	-
<i>Casearia sylvestris</i>	-	-
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	-	-
<i>Cissus verticillata</i>	+	Também apresentou gotículas de substâncias oleosas
<i>Croton urucurana</i>	-	Apresentou gotículas de substâncias oleosas
<i>Cuphea carthagenensis</i>	+	Cristais azulados e arredondados
<i>Equisetum arvense</i>	-	Apresentou gotículas de substâncias oleosas
<i>Plantago major</i>	+	Também apresentou gotículas de substâncias oleosas
<i>Tabebuia avellaneda</i>	-	Apresentou gotículas de substâncias oleosas

Nota: (+) presente e (-) ausente. Fonte própria.

Mesmo sendo possível a visualização por microscopia, será necessária a complementação do estudo com a determinação qualitativa e quantificação das substâncias obtidas na forma cristalina, por intermédio de outros métodos analíticos, como por exemplo, métodos cromatográficos.

5.2 Determinação qualitativa de metabólitos secundários

Triterpenos, esteróides e saponinas

Na Tabela 2 constam os resultados das reações de coloração que determinam a presença de triterpenos, esteróides e saponinas nos extratos vegetais.

Os resultados encontrados são fundamentados pela literatura. Diniz & Silva (2006) relataram a evidência de triterpenos (taraxerol, ácido ursólico e ácido oleanólico), saponinas (equisetoninas) e esteróides como constituintes da espécie *Equisetum arvense*. Assim como foi comprovada a existência de saponinas em *Tabebuia avellanedae* (KOYAMA *et al.*, 2000) e esteróides em *Chenopodium ambrosioides* (*cf.* Figura 20) (KOKANOVA-NEDIALKOVA *et al.*, 2009). As saponinas são heterosídeos esteroidais ou terpênicos policíclicos, que possuem ação farmacológica laxativa, diurética e expectorante, além de consideráveis propriedades venotônicas. A presença de saponinas em *Tabebuia avellanedae* sugere que metabólito esteja envolvido com a função protetora da espécie, devido a capacidade de alteração da permeabilidade das membranas celulares dos microrganismos. (ALONSO, 2008).

Tabela 2. Determinação de triterpenos, esteróides e saponinas.

Espécie vegetal	Droga vegetal	Triterpenos	Esteróides	Saponinas
<i>Amburana cearensis</i>	Semente	-	-	-
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	Raíz	+	+	+
<i>Carya illinoensis</i>	Folha	+	+	-
<i>Casearia sylvestris</i>	Folha	-	+	-
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Folha	-	+	-
<i>Cissus verticillata</i>	Folha	+	+	+
<i>Croton urucurana</i>	Entrecasca	+	-	-
<i>Cuphea carthagenensis</i>	Folha	-	+	+
<i>Equisetum arvense</i>	Caule	+	+	+
<i>Plantago major</i>	Folha	-	+	+
<i>Tabebuia avellanedae</i>	Entrecasca	+	+	+

Legenda: (+) presença (-) ausência. Fonte própria.

Duarte *et al.* (2002), também confirmam a presença de esteróides e saponinas na espécie *Cuphea carthagenensis*, contudo, há uma discordância do resultado negativo para triterpenos em relação ao estudo de González *et al.* (1994).

Em controvérsia ao estudo, Romeh (2014) e Diniz & Silva (2006) determinaram dois importantes triterpenos em *Plantago major*, ácido ursólico e ácido oleanólico. Pesquisas revelam que esses componentes demonstram atividade tripanocida eficaz em testes *in vitro* (CUNHA *et al.*, 2006; FERREIRA *et al.*, 2010). Algo semelhante pode ser observado na análise da *Casearia sylvestris* para qual há evidência na literatura quanto a presença de triterpenos e saponinas (YAMAMOTO,

1995; LUZ, 1998; SERTIÉ *et al.*, 2000), mas o aspecto de maior interesse está no estudo das casuarinas, diterpenos clerodânicos que quando testados *in vitro*, demonstraram maior efetividade contra o *Trypanossoma cruzi* em comparação com o medicamento standard, o benznidazol (BOU *et al.*, 2014). Além disso, conferem propriedades antiinflamatórias e antitumorais à espécie (FERREIRA *et al.*, 2011).

A presença ou ausência de um composto bioativo retratado nesta avaliação qualitativa não pode ser considerada de caráter absoluto, visto que isso depende da natureza da amostra e do manuseio da técnica, como também da necessidade de validação por métodos analíticos que possam quantificar tais substâncias.

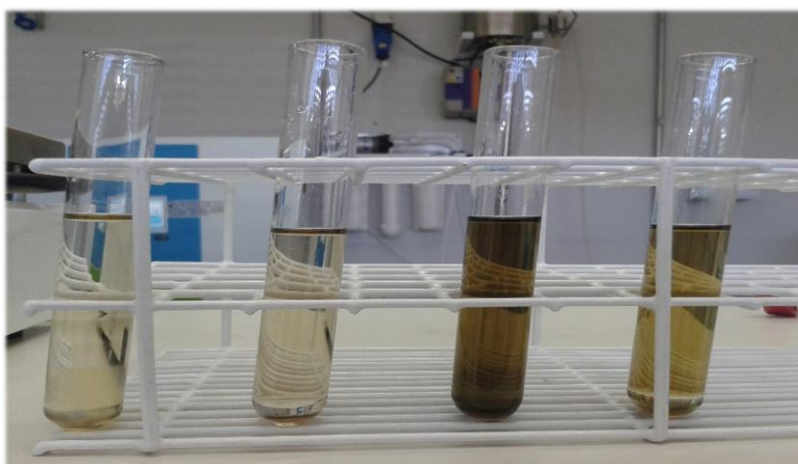


Figura 20. Ilustração do ensaio qualitativo para determinação de triterpenos e esteróides de algumas espécies vegetais. Da esquerda para a direita: *Amburana cearensis* (negativo para ambos metabólitos); *Tabebuia avellanedae*, *Chenopodium ambrosioides* e *Casearia sylvestris* (positivo para esteroides). Fonte própria.

Alcalóides

A Tabela 3 demonstra os resultados da determinação de alcalóides nas drogas vegetais. Os extratos de *Amburana cearensis*, *Brosimum gaudichaudii*, *Cissus verticillata* e *Tabebuia avellanedae* apresentaram precipitados com o uso de dois dos três reagentes gerais, sendo considerados, desta forma, inconclusivos e necessitando testes adicionais para a comprovação da existência de alcalóides nestes vegetais.

Tabela 3. Resultados obtidos com o ensaio qualitativo para determinação de alcalóides com os reagentes gerais Mayer, Bouchardat e Dragendorff.

Espécie vegetal	Dragendorff	Mayer	Bouchardat	Resultado
<i>Amburana cearensis</i>	+	-	+	Inconclusivo
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	+	+	+	Positivo
<i>Carya illinoensis</i>	+	-	+	Inconclusivo
<i>Casearia sylvestris</i>	+	-	-	Negativo
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	+	-	-	Negativo
<i>Cissus verticillata</i>	+	-	+	Inconclusivo
<i>Croton urucurana</i>	+	+	+	Positivo
<i>Cuphea carthagenensis</i>	+	-	-	Negativo
<i>Equisetum arvense</i>	+	+	+	Positivo
<i>Plantago major</i>	+	-	-	Negativo
<i>Tabebuia avellanedae</i>	+	-	+	Inconclusivo

Nota: (+) presença de precipitado (-) ausência de precipitado. Fonte própria.

Os ensaios desenvolvidos por Farias *et al.* (2010) para *Amburana cearensis* não detectaram a presença do metabólito. Enquanto que os testes realizados por Luz (1998) e Yamamoto (1995) conseguiram detectar traços de alcalóides nas folhas da *Casearia sylvestris*, o que diverge do encontrado neste estudo. O resultado positivo para *Croton urucurana* era esperado, visto que o gênero *Croton* é conhecido por possuir várias espécies que têm os alcalóides como principais constituintes (ROCHA *et al.*, 2008; BERTUCCI *et al.*, 2008).

Os alcalóides são compostos nitrogenados, geralmente combinados com ácidos orgânicos e taninos, que atuam no corpo humano principalmente no sistema nervoso central, expressando um efeito estimulante, sedativo, analgésico, calmante e/ou anestésico (FERRO, 2008).

Diniz & Silva (2006) indicam que a espécie *Plantago major* contém dois tipos de alcalóides em sua composição fitoquímica, a plantagonina e a indicaína. Além disso, determina que esse metabólito seja um dos principais constituintes da espécie *Equisetum arvense*. Dentre os alcalóides presentes, podemos destacar a nicotina, a palustrina e a palustrinina (SANDHU *et al.*, 2010).

É descrito na literatura que a espécie *Chenopodium ambrosioides* também apresenta alcalóides em sua constituição, ao contrário do que foi visualizado neste estudo (CALADO *et al.*, 2015). Todavia, na caracterização histoquímica das folhas de *Cuphea carthagenensis*, Lusa & Bona (2011) verificaram reação negativa para alcalóides, corroborando o resultado deste estudo para a espécie.

Taninos

Na Tabela 4 constam os resultados da caracterização farmacognóstica de taninos das espécies vegetais presentes na cápsula antichagásica.

Sabe-se que a atividade antiulcerosa e antiofídica desempenhada pela *Casearia sylvestris* está relacionada ao papel terapêutico exercido pelos taninos (flavonóides) (FERREIRA *et al.*, 2011). A capacidade de inibição da síntese de óxido nítrico e de mediadores dos fatores de necrose tumoral, somadas à sua ação antioxidante (KAWADA *et al.*, 1998), são pontos importantes no estudo do potencial tripanocida dessa espécie.

Os recentes estudos com *Cissus verticillata* comprovam a presença de componentes fenólicos nas partes aéreas da planta, especialmente taninos, o que confere atividades farmacológicas de interesse, como a ação antiinflamatória e anti-hemorrágica (SIMÕES *et al.*, 2004; DROBNIK *et al.*, 2012).

Alonso (2008), associa a presença de taninos na espécie *Tabebuia avellanedae* à sua ação antifúngica e antibacteriana, pois esses metabólitos secundários conferem à espécie a capacidade de lesionar a parede celular dos microrganismos. O protocolo de fitoterapia estabelecido por Diniz & Silva (2006) confirmam os resultados positivos para as espécies *Equisetum arvense* e *Plantago major*. Resultados bastante promissores, como o encontrado para *Chenopodium ambrosioides*, onde a reação indica a presença de taninos condensados, algo recentemente comprovado por Calado *et al.* (2015).

Tabela 4. Caracterização farmacognóstica de taninos.

Espécie vegetal	Solução de gelatina	Cloreto Férrico
<i>Amburana cearenses</i>	+	+ ¹
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	+	+ ²
<i>Carya illinoensis</i>	+	+ ²
<i>Casearia sylvestris</i>	+	+ ¹
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	+	+ ¹
<i>Cissus verticillata</i>	+	+ ¹
<i>Croton urucurana</i>	+	+ ²
<i>Cuphea carthagenensis</i>	+	+ ²
<i>Equisetum arvense</i>	+	+ ¹
<i>Plantago major</i>	+	+ ²
<i>Tabebuia avellanedae</i>	+	+ ¹

Nota: (+) presença de taninos;(1) taninos condensados e (2) taninos totais. Fonte própria.

Considerando a sintomatologia da tripanossomíase, principalmente problemas cardíacos e digestivos, o efeito terapêutico dessas substâncias pode tratar ou atenuar os primeiros alertas da doença, possibilitando duas vias de atuação: o controle ou o mascaramento. Os taninos possuem ação farmacológica antidiarreica, diminuindo os movimentos peristálticos por ação antiinflamatória da mucosa. Apresentam propriedades antioxidantes e ajudam em casos de inflamações do trato digestivo. Estes são capazes de precipitar proteínas plasmáticas e ativar fatores de coagulação, assim como gerar um efeito hipotensor no organismo (FERRO, 2008).

O presente teste histoquímico permite evidenciar a presença de taninos totais nas folhas de *Cuphea carthagenensis*. Algo semelhante foi relatado por Lusa & Bona (2011), com relação à reação positiva para taninos condensados, visto que as proantocianidinas encontradas em seus estudos são caracterizadas por suas propriedades adstringentes. David *et al.* (2010), através da análise do extrato aquoso das sementes de *Amburana cearensis* também reportaram a presença de taninos condensados em suas amostras e concluíram que esse metabólito estaria associado a atividade larvicida da espécie, ação descrita por outros autores na literatura (CARVALHO *et al.*, 2003; SILVA *et al.*, 2004).

Antraquinonas

A Tabela 5 representa a análise dos resultados obtidos por meio de reações de coloração. As antraquinonas são substâncias fenólicas derivadas da dicetona do antraceno, empregados terapeuticamente como laxativos e catárticos, por aumento da motilidade intestinal (Sociedade Brasileira de Farmacognosia, 2016).

Tabela 5. Caracterização farmacognóstica de antraquinonas das drogas vegetais em análise.

Espécie vegetal	Droga vegetal	Coloração	Resultado
<i>Amburana cearensis</i>	Semente	Alaranjada	Positivo
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	Raíz	Alaranjada	Positivo
<i>Carya illinoensis</i>	Folha	Alaranjada	Positivo
<i>Casearia sylvestris</i>	Folha	Esverdeada	Negativo
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Folha	Esverdeada	Negativo
<i>Cissus verticillata</i>	Folha	Esverdeada	Negativo
<i>Croton urucurana</i>	Entrecasca	Alaranjada	Positivo
<i>Cuphea carthagenensis</i>	Folha	Alaranjada	Positivo
<i>Equisetum arvense</i>	Caule	Esverdeada	Negativo
<i>Plantago major</i>	Folha	Esverdeada	Negativo
<i>Tabebuia avellanedae</i>	Entrecasca	Alaranjada	Positivo

Fonte própria.

Embora o experimento demonstre um resultado negativo para a presença de antraquinonas nas folhas de *Plantago major*, sabe-se que esse metabólito pode ser encontrado em suas sementes (DINIZ & SILVA, 2006).

O resultado positivo para *Tabebuia avellanedae* (cf. Figura 22) confirma o que foi relatado na literatura, a espécie apresenta como seus principais constituintes naturais as naftoquinonas e as antraquinonas, presentes principalmente na entrecasca e cerne da árvore (CASTELLANOS *et al.*, 2008). Steinert *et al.* (1995), isolaram seis tipos de antraquinonas do cerne de *Tabebuia avellanedae*: 1-Hydroxyanthraquinone, 1-Methoxyanthraquinone, 2-Methylantraquinone, 2-Hydroxymethylantraquinone, 2-Acetoxy-methylantraquinone e Anthraquinone-2-carboxylic acid.

A atividade tripanocida da espécie está associada ao lapachol e seus derivados, em especial, a β -lapachona (cf. Figura 21). Naftoquinonas capazes de induzir o estresse oxidativo, danificando componentes celulares importantes e

interferindo na divisão celular em pontos específicos da evolução morfogênica natural (SILVA *et al.*, 2003).

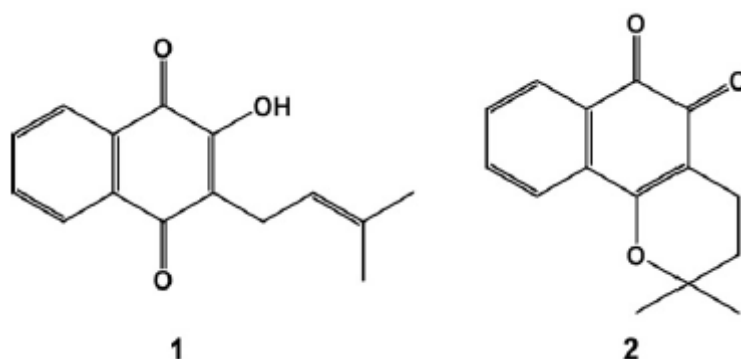


Figura 21. Estrutura química do lapachol (1) e da β -lapachona (2).
Fonte: CASTELLANOS *et al.*, 2009.

A β -lapachona demonstra alta atividade contra as cepas de *Trypanosoma cruzi*, atuando na inibição de topoisomerasas, enzimas envolvidas nos processos de replicação, transcrição e mitose (MOURA *et al.*, 2001).

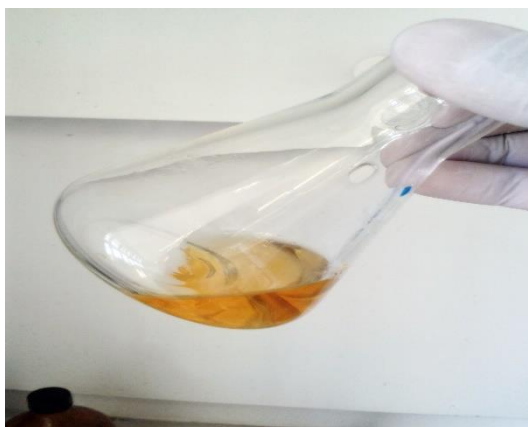


Figura 22. Ilustração representativa do resultado positivo para antraquinonas em *Tabebuia avellanae* (Ipê-roxo). Fonte própria.

Cumarinas

A Tabela 6 apresenta os resultados da análise fitoquímica de determinação de cumarinas nas drogas vegetais estudadas. Em meio alcalino, a cumarina forma o ácido *cis*-*o*-hidroxicinâmico, que sob a ação da radiação ultravioleta origina o isômero *trans*. Esta forma é fluorescente e apresenta uma fluorescência esverdeada (*cf.* Figura 23).

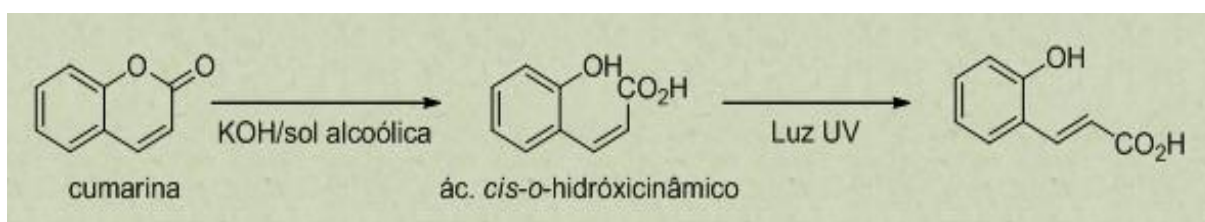


Figura 23. Reação positiva para a presença de cumarinas em meio alcalino e sob radiação ultravioleta. Fonte: *Sociedade Brasileira de Farmacognosia*, 2016.

Segundo Canuto (2010), a cumarina é o componente químico majoritário da *Amburana cearensis*, sendo responsável por seu odor forte característico. Isso confere à espécie propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e broncodilatadoras (LEAL *et al.*, 2009; PEREIRA, 2001).

Tabela 6. Determinação de cumarinas.

Espécie vegetal	Droga vegetal	Resultado
<i>Amburana cearensis</i>	Semente	Positivo
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	Raíz	Positivo
<i>Carya illinoensis</i>	Folha	Positivo
<i>Casearia sylvestris</i>	Folha	Positivo
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Folha	Positivo
<i>Cissus verticillata</i>	Folha	Positivo
<i>Croton urucurana</i>	Entrecasca	Positivo
<i>Cuphea carthagenensis</i>	Folha	Positivo
<i>Equisetum arvense</i>	Caule	Positivo
<i>Plantago major</i>	Folha	Positivo
<i>Tabebuia avellaneda</i>	Entrecasca	Positivo

Fonte própria.

Além disso, é de conhecimento do meio científico o isolamento de furocumarinas fotossensibilizantes das raízes de *Brosimum gaudichaudii*, capazes de promover a repigmentação da pele. Podemos citar como exemplo, os bergaptenos e psoralenos, derivados de furocumarinas que são utilizados no tratamento de vitiligo e despertam o interesse da indústria farmacêutica na fabricação de novos produtos fotoprotetores (CUNHA *et al.*; 2008; VIEIRA *et al.*, 1997).

A *Casearia sylvestris*, descrita pela literatura como uma planta com potencial antichagásico, é caracterizada pela ocorrência de substâncias de interesse como as

cumarinas (LORENZI & MATOS, 2002). As cumarinas são lactonas do ácido o-hidroxicinâmico que apresentam estrutura derivada das benzopironas, são conhecidas por suas atividades farmacológicas antimicrobianas, antimaláricas, leishmanicidas e tripanocidas, além de sua ação hipotensora e antiespasmódica (FERRO, 2008; ADESINA, 1983)

O resultado positivo para *Chenopodium ambrosioides* diverge do encontrado por Matos (1997) em uma análise qualitativa e semi-quantitativa do extrato hidroalcoólico das folhas dessa espécie, algo que não descaracteriza a natureza desse estudo.

5.3 Determinação do teor de umidade por dessecação em balança com infravermelho

A Tabela 7 revela os resultados obtidos na análise de teor de umidade pelo método gravimétrico de perda por dessecação.

A análise demonstrou resultados satisfatórios, a maioria das espécies vegetais apresentou teor de umidade abaixo de 8% (exceto *Croton urucurana*), estando todas dentro do limite padrão estabelecido pela Farmacopéia Brasileira (1988), 4^o edição. No desenvolvimento de formulações fitoterápicas, o baixo percentual de umidade é imprescindível para a conservação e estabilidade do medicamento manipulado, prevenindo a proliferação de microrganismos, reações de hidrólise e atividade enzimática, que podem deteriorar os constituintes das drogas vegetais.

Tabela 7. Determinação do teor de umidade por dessecação em balança com infravermelho.

Espécie vegetal	Teor de umidade			Média ± Desvio Padrão	VR ²
	Resultados ¹				
<i>Amburana cearensis</i>	6,8	7,3	8,8	7,63 ± 1,04	8 a 14%
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	5,9	6,6	6,2	6,23 ± 0,35	
<i>Carya illinoensis</i>	6,4	7,0	5,7	6,36 ± 0,65	
<i>Casearia sylvestris</i>	6,4	5,9	7,9	6,73 ± 1,04	
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	6,7	6,9	7,1	6,90 ± 0,20	
<i>Cissus Verticillata</i>	4,7	5,2	4,8	4,90 ± 0,26	
<i>Croton urucurana</i>	8,2	8,0	9,6	8,60 ± 0,87	
<i>Cuphea carthagenensis</i>	6,5	6,8	7,1	6,80 ± 0,30	
<i>Equisentum arvense</i>	7,9	8,1	7,9	7,96 ± 0,11	
<i>Plantago major</i>	2,0	6,5	7,7	5,40 ± 3,00	
<i>Tabebuia avellaneda</i>	6,0	5,3	4,9	5,40 ± 0,55	

Nota: ¹Valores expressos em porcentagem, sobre a massa bruta da droga vegetal (M/M). ²Valor de referência estabelecido nas monografias de diversas drogas vegetais descritas na Farmacopéia Brasileira (1988). Fonte própria.

5.4 Determinação de resíduo por incineração em mufla: teor de cinzas totais

A Tabela 8 apresenta os resultados da análise de teor de cinzas totais das amostras estudadas.

A maioria das espécies vegetais apresentou valores abaixo de 14%, valor limite estabelecido nas monografias de diversas drogas vegetais descritas na Farmacopéia Brasileira, o que indica que as mesmas não possuem excesso de terra e/ou areia (Marques *et al.*, 2012). Apenas 3 espécies vegetais apresentaram um elevado teor de cinzas totais, o que indica uma possível contaminação destas amostras. As cinzas totais incluem as cinzas fisiológicas e não fisiológicas. A determinação do teor de cinzas totais permite avaliar as condições de plantio, colheita, secagem e armazenagem da espécie vegetal, pois verifica a normalidade dos níveis de sólidos inorgânicos presentes e, assim, determina a segurança ao consumo (GIL, 2010; LEITE, 2009).

Tabela 8. Análise gravimétrica do teor de cinzas totais das drogas vegetais e respectivo valor de referência.

Espécie vegetal	Teor de cinzas totais			Média ± Desvio Padrão	VR ²
	Resultados ¹				
<i>Amburana cearensis</i>	5,46	5,58	5,45	5,50 ± 0,07	
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	4,36	4,39	4,33	4,36 ± 0,02	
<i>Carya illinoensis</i>	16,98	16,86	16,73	16,86 ± 0,12	
<i>Casearia sylvestris</i>	7,09	7,00	7,08	7,05 ± 0,05	Máximo de 14%
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	13,69	13,68	12,80	13,39 ± 0,51	
<i>Cissus Verticillata</i>	14,25	21,48	14,39	16,71 ± 4,13	
<i>Croton urucurana</i>	11,21	11,15	13,84	12,06 ± 1,53	
<i>Cuphea carthagenensis</i>	6,52	3,76	5,11	5,13 ± 1,38	
<i>Equisentum arvense</i>	16,47	16,78	16,27	16,50 ± 0,25	
<i>Plantago major</i>	14,45	14,33	14,18	14,32 ± 0,13	
<i>Tabebuia avellaneda</i>	7,25	11,80	7,37	8,81 ± 2,59	

Nota: ¹Valores expressos em porcentagem, sobre a massa bruta da droga vegetal (M/M). ²Valor de referência estabelecido nas monografias de diversas drogas vegetais descritas na Farmacopéia Brasileira. Fonte própria.

5.5 Avaliação das características reológicas das drogas vegetais pulverizadas

A Tabela 9 reúne os resultados da determinação do ângulo de repouso das amostradas pulverizadas, quando submetidas à um processo de escoamento.

Podemos classificá-las como sendo de fluxo ruim, visto que ângulos acima de 50° apresentam propriedades de fluxo deficientes e, ângulos de repouso mínimos, próximos a 25°, representam uma fluxibilidade muito boa. A análise permite inferir que o tamanho e a forma das partículas interferem em sua coesividade de modo proporcional, aumentando gradativamente a resistência ao fluxo por ação da gravidade (AULTON, 2005).

Tabela 9. Análise reológica das drogas vegetais pulverizadas.

Espécie vegetal	Ângulo de repouso estático	Índice de compressibilidade (%)	Classificação do fluxo
<i>Amburana cearensis</i>	40,1° ± 2,2°	20	Ruim
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	47,4° ± 1,4°	46	Ruim
<i>Carya illinoensis</i>	41,1° ± 2,2°	42	Ruim
<i>Casearia sylvestris</i>	36,0° ± 1,7°	12	Bom
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	31,0° ± 0,5°	22	Ruim
<i>Cissus Verticillata</i>	31,6° ± 1,1°	34	Ruim
<i>Croton urucurana</i>	36,5° ± 0,5°	18	Ruim
<i>Cuphea carthagenensis</i>	39,0° ± 1,6°	26	Ruim
<i>Equisentum arvense</i>	40,4° ± 3,0°	28	Ruim
<i>Plantago major</i>	36,5° ± 1,6°	12	Bom
<i>Tabebuia avellanedae</i>	28,3° ± 1,7°	12	Bom

Nota: ¹Valores dados pela média de 3 posições distintas do ângulo formado. Fonte própria.

Em termos de produtividade no desenvolvimento de formas sólidas, podemos afirmar que a alta coesividade interparticular leva à excessiva retenção de ar nos pós, tornando as partículas mais fluídas e com maior mobilidade. Na produção de comprimidos, em condições de rápida compressibilidade, isso resulta no aparecimento de laminação ou de descabeçamento (*capping*) dos mesmos (AULTON, 2005).

Através do método preconizado por Carr, estabelecemos a variação da densidade bruta da amostra à medida em que o pó é consolidado pela técnica de empacotamento das partículas, uma maneira de quantificar indiretamente o fluxo. Quanto mais consolidado, diz-se que a amostra tem uma maior resistência de arco, ou seja, apresenta maior resistência ao fluxo do pó (AULTON, 2005).

Quadro 2. Relação entre fluxibilidade de um pó e o percentual de compressibilidade.

(%) compressibilidade	Tipo de fluxo
5 – 15	Excelente (grânulos com fluxo livre)
12 – 16	Bom (grânulos triturados com fluxo livre)
18 – 21	Escasso (grânulos triturados)
23 – 28	Pobre (pós muito fluidos)
28 – 35	Pobre (pós fluidos coesivos)
35 – 38	Muito pobre (pós fluidos coesivos)
> 40	Extremamente deficiente (pós coesivos)

Fonte: AULTON, 2005.

De acordo com o Quadro 2, os resultados encontrados (Tabela 9) demonstram que apenas 3 espécies vegetais (*Casearia sylvestris*, *Plantago major* e *Tabebuia avellanedae*) apresentam capacidade de fluxo boa, o que difere da análise do ângulo de repouso, em que todas as amostras foram reprovadas. Uma densidade bruta elevada significa a alta coesividade entre as partículas, isso ocorre devido a presença de forças eletrostáticas que aumentam a atração entre elas, partículas muito finas que preenchem vazios existentes e resultam em um empacotamento mais compacto, ou, formas irregulares que originam estruturas abertas e diferenças na porosidade (AULTON, 2005).

Na Tabela 10 constam os resultados da análise granulométrica das drogas vegetais avaliadas. Os dados permitiram inferir que as amostras demonstram uma falta de padronização granulométrica, parâmetro que pode influenciar diretamente a homogeneidade e envase do produto, comprometendo sua segurança e eficácia terapêutica, devido a possibilidade de causar acentuadas alterações da dose do medicamento.

Tabela 10. Análise granulométrica das amostras pulverizadas das espécies vegetais avaliadas.

Nome	Diâmetro médio μm (Desvio padrão)	Distribuição granulométrica
<i>Amburana cearenses</i>	395,71 (14,84)	Log
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	133,12 (7,08)	Log
<i>Carya illinoensis</i>	51,21 (6,71)	Log
<i>Casearia sylvestris</i>	298,33 (12,98)	Log
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	440,81 (232,56)	Normal
<i>Cissus verticillata</i>	391,01 (12,32)	Log
<i>Croton urucurana</i>	327,08 (14,68)	Log
<i>Cuphea carthagenensis</i>	381,85 (12,15)	Log
<i>Equisetum arvense</i>	391,18 (12,11)	Log
<i>Plantago major</i>	372,31 (12,12)	Log
<i>Tabebuia avellaneda</i>	463,64 (238,10)	Normal

Nota: log (distribuição logarítmico normal) e normal (distribuição normal). Fonte própria.

Tabela 11. Análise da qualidade farmacêutica de 11 espécies vegetais presentes em um produto na forma de cápsulas disponibilizado no Paranoá (Brasília – DF).

Espécie vegetal	Nome popular	Avaliação fitoquímica								Microsublimação	Umidade (%)	Cinzas totais (%)	Ângulo de repouso (°)	Índice de Compressibilidade (%)	Diâmetro médio µm (Desvio padrão)
		Alcalóides	Triterpenos	Esteróides	Saponinas	Cumarinas	Antraquinonas	Taninos							
								Teste com gelatina	Teste com cloreto férrico						
<i>Amburana cearenses</i>	Imburana	-	-	-	-	+	-	+	+ 1	+	7,6	5,5	40,1	20	395,71(14,84)
<i>Brosimum gaudichaudii</i>	Mama-cadela	+	+	+	+	+	+	+	+ 2	+	6,2	4,36	47,4	46	133,12 (7,08)
<i>Carya illinoensis</i>	Noz pecan	-	+	+	-	+	+	+	+ 2	-	6,3	16,9	41,1	42	51,21 (6,71)
<i>Casearia sylvestris</i>	Porangaba	-	-	+	-	+	-	+	+ 1	-	6,7	7,05	36	12	298,33(12,98)
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Mastruz	-	-	+	-	+	-	+	+ 1	-	6,9	13,4	31	22	440,81(232,5)
<i>Cissus verticillata</i>	Insulina vegetal	-	+	+	+	+	-	+	+ 1	+	4,93	16,7	31,6	34	391,01(12,32)
<i>Croton urucurana</i>	Sangra d'água	+	+	-	-	+	+	+	+ 2	-	8,6	12,1	36,2	18	327,08(14,68)
<i>Cuphea carthagenensis</i>	Sete-sangrias	-	-	+	+	+	+	+	+ 2	+	6,8	5,13	38,5	26	381,85(12,15)
<i>Equisetum arvense</i>	Cavalinha	-	+	+	+	+	-	+	+ 1	+	7,96	16,5	40,4	28	391,18(12,11)
<i>Plantago major</i>	Tansagem	-	-	+	+	+	-	+	+ 2	+	5,4	14,3	36,5	20	372,31(12,12)
<i>Tabebuia avellaneda</i>	Ipê-roxo	-	-	+	+	+	+	+	+ 1	+	5,4	8,81	28,3	12	463,64(238,1)

Nota: (+) presença (-) ausência (1) taninos condensados (2) taninos totais. Fonte própria.

6. Conclusão

A partir do levantamento bibliográfico evidenciou-se que quatro espécies vegetais componentes da cápsula antichagásica são citadas em outros estudos como capazes de exercer uma eficiente atividade tripanocida, sendo elas: *Amburana cearensis* (imburana), *Casearia sylvestris* (porangaba), *Chenopodium ambrosioides* (mastruz) e *Tabebuia avellanedae* (ipê-roxo). Entretanto, todas as plantas possuem propriedades farmacológicas que podem atenuar a sintomatologia da tripanossomíase. A presença de metabólitos secundários, em particular os compostos cumarínicos, permitiram concluir que o produto natural na forma de cápsulas apresenta potencial para atuar contra o mal de Chagas, já que as cumarinas são metabólitos reconhecidos com ação antiparasitária.

O baixo teor de umidade das drogas vegetais, possibilita a adequação do composto a manutenção da estabilidade química e microbiológica, por apresentar valores dentro dos limites farmacopéicos recomendados.

O estudo farmacotécnico, realizado através da análise de fluxo das drogas vegetais, permitiu concluir que a dose deste produto pode estar comprometida e, conseqüentemente, sua segurança e eficácia terapêutica, visto que muitos materiais não apresentaram fluxo bom, podendo comprometer a homogeneidade. Sendo, portanto, recomendada a modificação do processo produtivo, seja pela granulação prévia, adição de agente lubrificante e/ou calibração dos insumos.

Segundo a normativa nº 4 da ANVISA, de 18 de junho de 2014, não existe um limite para a quantidade de espécies vegetais que possam constar num medicamento fitoterápico, contudo, entende-se que a estabilidade de um produto contendo 11 espécies vegetais está sujeita a alterações e interações prejudiciais ao seu uso.

7. Referências

ADESINA, S. K. Chemical examination of *Khayaivonensis* and *Khayasebegalensis*. **Fitoterapia**, 54: 141-143. 1983.

ALBAREDA, M. C.; LAUCELLA, S. A.; ALVAREZ, M. G.; ARMENTI, A. H.; BERTOCHI, G.; TARLETON, R. L.; POSTAN, M. *Trypanosoma cruzi* modulates the profile of memory CD8+ T cells in chronic Chagas' disease patients. **International Immunology**, 18 (3): 465-71. 2006.

ALONSO, J. R. Fitomedicina: Curso para profissionais da área da saúde. **Editora Pharmabooks** - Fundação Herbarium de Saúde e Pesquisa, 195 p. São Paulo, 2008.

ALVES, T. M. A.; SILVA, A. F.; BRANDÃO, M. et al. Biological screening of brazilian medicinal plants. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, n. 3, p. 367-373, 2000.

ALVES, E. O.; MOTA, J. H.; SOARES, T. S.; VIEIRA, M. C. Crescimento e distribuição espacial de *Croton urucurana* Baill. em Dourados-MS. **Revista Caatinga**, 21: 83–88. Mato Grosso do Sul, 2008.

ANDRIGHETTI-FROHNER, C. R.; SINCERO, T. C. M.; DA SILVA, A. C.; SAVI, L. A.; GAIADO, C. M.; BETTEGA, J. M. R.; MANCINI, M.; DE ALMEIDA, M. T. R.; BARBOSA, R. A.; FARIAS, M. R.; BARARDI, C. R. M.; SIMOES, C. M. O. Antiviral evaluation of plants from Brazilian Atlantic Tropical Forest. **Fitoterapia**, 76: 374–378. 2005.

ARRUDA, E. Parasitologia – Doença de Chagas. Disponível em: <<http://slideplayer.com.br/slide/3165596/>>. Acesso em: 04/06/2016.

ÁRVORES DO BRASIL. Sangra D'água – *Croton urucurana*, 2016. Disponível em: <[Http://www.arvores.brasil.nom.br/new/sangradagua/index.htm](http://www.arvores.brasil.nom.br/new/sangradagua/index.htm)>. Acesso em: 04/06/2016.

AUTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. **Artmed**, 2º edição. Porto Alegre, 2005.

BACCHI, O.; LEITÃO FILHO, H. F.; ARANHA, C. Plantas invasoras de culturas. **Instituto Campineiro de Ensino Agrícola**, 906 p. Campinas, 1984.

BARBOSA, W. L. R.; SANTOS, W. R. A.; PINTO, L. N.; TAVARES, I. C. C. Flavonóides de *Cissus verticillata* e a atividade hipoglicemiante do chá de suas folhas. **Rev Bras Farmacogn**, 12:13-5. 2002.

BARROS, M. A. G. Flora medicinal do Distrito Federal. **Brasil Florestal**, Brasília, v. 12, n. 50, p. 35-45, 1982.

BELAUNZARÁN, M. L. Enfermedad de Chagas: globalización y nuevas esperanzas para su cura. **Revista Argentina de Microbiología**, 47(2):85-87. Argentina, 2015.

BELTRAME, F. L.; SARTORETTO, J. L.; BAZOTTE, R. B.; CUMAN, R. N.; CORTEZ, D. A. G. Estudo fitoquímico e avaliação do potencial antidiabético de *Cissus sicyoides* L. (VITACEAE). **Química Nova**, 24 (6):783-5. 2001.

BERTUCCI, A.; HARETCHE, F.; OLIVARO, C.; VÁZQUEZ, A. Prospección química del bosque de galería del río Uruguay. **Rev Bras Farmacogn** 18: 21-25. 2008.

BIAVATTI, M. W.; VIEIRA, P.C.; DA SILVA, M. F. G. F.; FERNANDES, J. B.; ALBUQUERQUE, S.; MAGALHÃES, C. M. I.; PAGNOCCA, F. C. Chemistry and bioactivity of *Raulinoa echinata* Cowan, an endemic Brazilian *Rutaceae* species. **Phytomedicine**, 8, 121-124. 2001.

BOU, D. D.; TEMPONE, A. G.; PINTO, E. G.; LAGO, J. H. G.; SARTORELLI, P. Antiparasitic activity and effect of casearins isolated from *Casearia sylvestris* on *Leishmania* and *Trypanosoma cruzi* plasma membrane. **Phytomedicine** 21, 676–681. 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Nacional (ANVISA). Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. **Ministério da Saúde** – Governo Federal. Brasília, DF, jun. 2014.

BRITANNICA ACADEMIC. Encyclopaedia Britannica – Pecan, 2016. Disponível em: <[Http://www.britannica.com/plant/pecan](http://www.britannica.com/plant/pecan)>. Acesso em: <11/02/2016>.

BUCHAUL, B. R. 2001. Disponível em: <<http://www.geocities.com/HotSprings/2477/plestequisetum.htm>>. Acesso em: <11/02/2016>.

CALADO, G. P. LOPES, A. J. O.; COSTA JUNIOR, L. M.; LIMA, F. C. A.; SILVA, L. A.; PEREIRA, W. S.; AMARAL, F. F. M.; GARCIA, J. B. S.; CARTÁGENES, M. S. S.; NASCIMENTO, F. R. F. *Chenopodium ambrosioides* L. Reduces Synovial Inflammation and Pain in Experimental Osteoarthritis. **PLoS ONE**, 10 (11): e0141886. doi:10.1371/journal.pone.0141886. 2015.

CAMPOS, V. C. A.; LIMA-BRITO, A.; GUTIERREZ, I. E. M; SANTANA, J. R. F.; SOUZA, A. V. V. Micropropagação de umbrana de cheiro. **Rev. Ciência Rural**, v.43, n.4, p. 639-644. Santa Maria, 2013.

CANUTO, K. M.; SILVEIRA, E. R. Constituintes químicos da casca do caule de *Amburana cearensis* A.C. SMITH. **Química Nova**, v.29, n.6, p.1241-1243, 2006.

CANUTO, K. M.; SILVEIRA, E. R. Estudo fitoquímico de espécimes cultivados de cumaru (*Amburana cearensis* A. C. Smith). **Química Nova**, Vol. 33, No. 3, 662-666. Fortaleza - CE, 2010.

CARVALHO, A. F. U.; MELO, V. M. M.; CRAVEIRO, A. A.; MACHADO, M. I. L.; BANTIM, M. B.; RABELO, E. F. Larvicidal activity of the essential oil from *Lippia sidoides* Cham. against *Aedes aegypti* Linn. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** 98: 569–571. 2003.

CARVALHO, M. L. Mama cadela, 2015. Disponível em:
<http://dramarialucia.blogspot.com.br/2015_08_01_archive.html>. Acesso em: 04/06/2016.

CASTELLANOS, J. R. G.; PRIETO, M. J.; HEINRICH, M. Red Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*) - A global ethnopharmacological commodity. **Journal of Ethnopharmacology**, 121, 1–13. 2009.

CHIAPPETA, A. D. Higher plants with biological activity plants of Pernambuco. **Rev. do Instituto Antibiotas**, 21: 43-50. 1983.

COONEY, R. V.; FRANKE, A. A.; HARWOOD, P. J.; HATCH-PIGOTT, V.; CUSTER, L. J.; MORDAN, L. J. Gamma-tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: superiority to alpha-tocopherol. **Proc. Natl. Academic Science USA**, 90: 1771–5. 1993.

CULTURA MIX. Fotos de barbeiro, 2009. Disponível em:
<<Http://animais.culturamix.com/informacoes/insetos-e-aranhas/fotos-barbeiro>>. Acesso em: 04/06/2016.

CUNHA, W. R.; CREVELIN, E. J.; ARANTES, G. M.; CROTTI, A. E.; SILVA, M. L. A.; FURTADO, N. A.; FERREIRA, D. S. A study of trypanocidal activity of triterpene acids isolated from *Miconia* species. **Phytother. Res.** 20, 474–478. 2006.

CUNHA, L. C.; PAULA, J. R.; SÁ, V. A.; PAIXÃO-AMORIM, M. E.; BARROS, I. C. M.; BRITO, L. A. B.; SILVEIRA, N. Acute toxicity of *Brosimum gaudichaudii* Trécul. root extract in mice: determination of both approximate and median lethal doses. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Vol. 18, n. 4, p. 532-538. João Pessoa, 2008.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ BARRETO, L.C. L.; LEONARDI, D.; LAMAS, M. C.; SALOMON, C. J. Recentes avanços no tratamento da doença de Chagas. **Brasília Médica**, Vol. 49, p. 279-283, 2012.

DEAN, F. M. Naturally Occurring Oxygen Ring Compound. **London Butterworths** 200-201. 1963.

DEVA, D. Pekaņrieksti, 2012. Disponível em: <<http://dianasdeva.lv/veseligu-uzturs/rieksti/pekaņrieksti>>. Acessado em: 04/06/2016.

DI STASI, L. C. et al. Plantas medicinais da Amazônia. São Paulo: **UnESP**, 194 p., 1989.

DIAS, J. C. P. Notas sobre o *Trypanosoma cruzi* e suas características bioecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. **Rev. Bras. Med. Trop.**, 39: 370-375. 2006.

DIAS, J. C. P.; WENDEL, S. Transfusion transmitted Chagas disease. In S. Wendel, Z. Brener, M. E. Camargo and A. Rassi (ed), Chagas disease (American Trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine. **ISBT Brazil**, São Paulo, 1992.

DÍAZ, M. L.; LEAL, S.; MANTILLA, J. C.; MOLINA-BERRÍOS, A.; LÓPEZ-MUÑOZ, R.; SOLARI, A.; ESCOBAR, P.; RUGELES, C. I. G. Acute chagas outbreaks: molecular and biological features of *Trypanosoma cruzi* isolates, and clinical aspects of acute cases in Santander, Colombia. **Parasites & Vectors**, 8:608. 2015.

DIMITRI, N. R&D investments for neglected diseases can be sensitive to the economic goal of pharmaceutical companies. **Drug Discovery Today**, 17 (15-16): 818-823. 2012.

DINIZ, R. C.; SILVA, S. H. Protocolo de Fitoterapia. **Secretaria de Saúde de Londrina**, 1º edição, 89 pg. Londrina, 2006.

DROBNIK, J.; OLIVEIRA, A. B. *Cissus verticillata* (L.) Nicolson and C. E. Jarvis (Vitaceae): Its identification and usage in the sources from 16th to 19th century. **Journal of Ethnopharmacology**, 171(2015) 317–329. 2015.

DS WAY. Broadleaf Plantain (*Plantago major*), 2015. Disponível em: <<https://dspermaculture.wordpress.com/2015/03/28/broadleaf-plantain-plantago-major/>>. Acesso em: 04/06/2016.

DUARTE, M. G.; R.; SOARES, I. A. A.; BRANDÃO, M.; JÁCOME, R. L. R. P.; FERREIRA, M. D.; SILVA, C. R. F.; OLIVEIRA, A. B. Perfil fitoquímico e atividade antibacteriana in vitro de plantas invasoras. **Revista Lecta**, 20 (2): 177-182. 2002.

DUKE, A. J. Handbook of Medical Herbs. Flórida: **CRC Press**, 667 p., 1989.

ESPINDOLA, L. S.; VASCONCELOS, J. JR; DE MESQUITA, M. L.; MARQUIE, P.; DE PAULA, J. E.; MAMBU, L.; SANTANA, J. M. Trypanocidal activity of a new diterpene from *Casearia sylvestris* var. *lingua*. **Planta Med** 70: 1093-1095. 2004.

FARIAS, D. F.; CAVALHEIRO, M. G.; VIANA, M. P.; QUEIROZ, V. A.; ROCHA-BEZERRA, L. C. B.; VASCONCELOS, I. M., MORAIS, S. M.; CARVALHO, A. F. U. Water extracts of Brazilian leguminous seeds as rich sources of larvicidal compounds against *Aedes aegypti* L. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, 82 (3): 585-594. 2010.

FARMACOPÉIA brasileira. 4º ed. **Atheneu**: São Paulo, 1988.

FERESIN, G. E; TAPIA, A.; SORTINO, M.; ACCHINO, S.; RIAS, A. R.; INCHAUSTI, A.; YALUFF, G.; RODRIGUEZ, J.; THEODULOZ, C.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. Bioactive alkyl phenols and embelina from *Oxalis erythrorhiza*. **Journal Ethnopharmacology**, 88: 241-247. 2003.

FERREIRA, D. S.; ESPERANDIM, V. R.; TOLDO, M. P. A.; SARAIVA, J.; CUNHA, W. R.; ALBUQUERQUE, S. Trypanocidal activity and acute toxicity assessment of triterpene acids. **Parasitol. Res.** 106, 985–989. 2010.

FERREIRA, P. M. P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; BARROS, F. W. A.; MARTINS, A. M. A.; CAVALHEIRO, A. J.; BOLZANI, V. S.; SANTOS, A. G.; PESSOA, C. Folk uses and pharmacological properties of *Casearia sylvestris*: a medicinal review. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, 83(4): 1373-1384. 2011.

FERREIRA, D. S.; ESPERANDIM, V, R.; MARÇAL, M. G.; NERES, N. B. R.; CUNHA, N. L.; ANDRADE-SILVA, M. L.; CUNHA, W. R. Natural products and Chagas' disease: the action of triterpenes acids isolated from *Miconia* species. **Universitas Scientiarum**. 2013, 18 (3): 243-256.

FERRO, D. Fitoterapia: Conceitos clínicos. **Atheneu**, 502 p. São Paulo, 2008.

GARCIA, A. M.; QUÍLEZ, M. T.; SAENZ, M. E.; MARTINEZ-DOMINGUEZ, R. P. Anti-inflammatory activity of *Agave intermixta* Trel. And *Cissus sicyoides* L., species used in the Caribbean traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 71, p. 395-400. 2000.

GIL, E. S. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. **Pharmabooks**, 3ª edição. São Paulo, 2010.

GIMENEZ, A.; BALDERRAMA. L; MUNOZ, V.; GARCIA, E.; ARRAZOLA, S.; SAUVAIN, M.; BERGERON, S. Conservación ambiental a través de la valoración etnobotánica y etnofarmacológica en Bolivia. **Rev. Boliviana de Química**. 13:50-57. Bolívia, 1996.

GONZALEZ TORRES, D. M. Catalogo de plantas medicinales (alimenticias y utiles) usadas en Paraguay. Asunción, Paraguay, 1970.

GONZÁLEZ, A. G.; VALENCIA, E.; EXPÓSITO, T. S.; BARRERA, J. B.; GUPTA, P. Chemical components of *Cuphea* species. Carthagenol: a new triterpene from *C. carthagenensis*. **Planta Medica** 60, 592–593. 1994.

GURGEL, L. A.; SIDRIM, J. J.C.; MARTINS, D. T.; CECHINEL FILHO, V.; RAO, V. S. In vitro antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. **Journal of Ethnopharmacology**, v.97, n.2, p. 409-412, 2005.

HAGER, H.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: Drogen E-O. [S.I.]. In Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Heidelberg: Springer; 2013.

HASSANE, M.; MOHAMMED, E. H.; ABDELKHALEQ, L.; MOHAMMED, B.; MOHAMMED, A.; FOUAD, A.; ADNANE, R.; ABDERRAHIM, Z. Platelet antiaggregant property of some Moroccan medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacol**, 94: 317-322. 2004.

HENRIETTE KRESS. *Chenopodium ambrosioides*, 2010. Disponível em: <[Http://www.henriettes-herb.com/galleries/photos/c/ch/chenopodium-ambrosioides-11.html](http://www.henriettes-herb.com/galleries/photos/c/ch/chenopodium-ambrosioides-11.html)>. Acesso em> 04/06/2016.

HOFFMAN, D. Medical herbalism: The science and practice of herbal medicine. **Healing Arts Press**, 666 p. 2003.

HOSTETTMANN, K.; WOLFENDER, J. L.; RODRIGUEZ, S. Rapid detection and subsequeute isolation of bioactive constituents of crude plant extracts. **Planta Medica**, 63 (1): 2-10. 1997.

HOSTETTMANN, K.; QUIEROZ, E. F.; VIEIRA, P. C. Princípios ativos de plantas superiores. São Carlos: **EdUFSCAR**, 152 p. 2003.

KRIS-ETHERTON, P. M.; HU, F. B.; ROS, E.; SABATÉ, J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. **The Journal of Nutrition**, 138 (9):1746S-1751S. 2008.

JIANG, Q.; LYKKESFELDT, J.; SHIGENAGA, M. K.; SHIGENO, E. T.; CHRISTEN, S.; AMES, B. N. Gamma-tocopherol supplementation inhibits protein nitration and ascorbate oxidation in rats with inflammation. **Free Radic. Biol. Med.**, 33:1534–42. 2002.

JIANG, Q; AMES, B. N. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. **FASEB J.**, 17: 816–22. 2003.

KAWADA, N.; SEKI, S.; INOUE M.; KUROKI, T. Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and Kupfer cells. **Hepatol**, 27: 1265–1274. 1998.

KIUCHI, F.; ITANO, Y.; UCHIYAMA, N. et al. Monoterpene Hydroperoxides with Trypanocidal Activity from *Chenopodium ambrosioides*. **Journal Nat. Pro.**, v. 65, p.509-512, 2002.

KOKANOVA-NEDIALKOVA, Z.; NEDIALKOV, P. T.; NIKOLOV, S. D. The genus *Chenopo-dium*: phytochemistry, Ethnopharmacology and pharmacology. **Pharmacognosy Review**, 3, 280–306. 2009.

KOYAMA, J.; MORITA, I.; TAGAHARA, K.; IRÍA, K. J. Cyclopentene dialdehydes from *Tabebuia impetiginosa*. **Phytochemistry** 53, 869–872. 2000.

LALL, N.; MEYER, J. J. M. In vitro inhibition of drugresistant and drug-sensitive strains of *Mycobacterium tuberculosis* by ethnobotanically selected South African plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.66, p.347-54, 1999.

LEAL, L. K. A. M.; CANUTO, K. M.; COSTA, K. C. S.; NOBRE-JÚNIOR, H. V.; VASCONCELOS, S. M.; SILVEIRA, E. R.; FERREIRA, M. V. P.; FONTENELE, J. B.; ANDRADE, G. M.; VIANA, G. S. B. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.** 2009, 104, 198.

LEE, K. Current development in the Discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. **Journal of Natural Products**, 67: 273-283. 2004.

LEITE, J. P. V. Fitoterapia: Bases Científicas e Tecnológicas. **Atheneu**, 328 p. São Paulo, 2009.

LONE, P. Horsetail (*Equisetum arvense*), 2015. Disponível em: <<https://backwaterbotanics.wordpress.com/2015/04/28/horsetail-equisetum-arvense/>>. Acesso em: 04/06/2016.

LOPES, G. L. *Casearia sylvestris* Sw. – Guaçatunga-preto, 2012. Disponível em: <<http://sites.unicentro.br/wp/manejoflorestal/9338-2/>>. Acesso em: 04/06/2016.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: **Instituto Plantarum**, v. 1, 384 p., 1992.

LORENZI, H. Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais. Nova Odessa: **Instituto Plantarum**, 3° ed., 640 p. 2000.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: **Instituto Plantarum**, 5°ed. – vol. 1. São Paulo, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Nova Odessa: **Instituto Plantarum**, 1° ed., 512 p. 2002.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas, 2nd ed. **Instituto Plantarum**, São Paulo, pp. 348–349. 2008.

LORENZI, H.; MATOS, J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Nova Odessa: **Instituto Plantarum**, 2° ed., 520 p. 2009.

LUSA, M. G.; BONA, C. Caracterização morfoanatômica e histoquímica de *Cuphea carthagenensis* (Jacq.) J.f. Macbr. (Lythraceae). **Acta Botanica Brasilica** 25 (2): 517-527. 2011.

LUZ, S. F. B.; SATO, M. E. O.; DUARTE, M. R.; SANTOS, C. A. M. Parâmetros para controle de qualidade de folhas de *C. sylvestris* SW. - guaçatunga. **Rev Bras Farmacogn** 7:1-11. 1998.

MALIK, L. H.; SINGH, G. D.; A., EZRA. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease. **Clin. Cardiologia**, 38, 9, 565–569. 2015.

MARQUES, G. S.; LYRA, M. A. M.; PEIXOTO, M. S.; MONTEIRO, R. P. M.; LEÃO, W. F.; XAVIER, H. S.; SOARES, L. A. L.; NETO, P. J. R. Caracterização fitoquímica e físico-química das folhas de *Bauhinia forficata* Link coletada em duas regiões brasileiras. **Rev Ciênc Farm Básica Aplicada**, 33 (1):57-62. 2012.

MARIN-NETO, J. A.; RASSI, J. A.; AVEZUM, J. A.; MATTO, A. C.; RASSI, A.; MORILLO, C. A.; SOSA-ESTANI, S.; YUSUF, S. The benefit trial: Testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 104 (1): 319-24. 2009.

MATTOS, J. K. A. Plantas medicinais: aspectos agronômicos. **Gráfica Gutenberg**, 51 p. Brasília – DF, 1996.

MEDEIROS, A. C. C.; LACERDA, A. M. R.; SILVA, L. A. C. T.; VIANA, G. S. B.; VALE, T. G. Efeito anticonvulsivante do extrato aquoso (EA) de *Cissus sicyoides*. XXXIV Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Águas de Lindóia SP, Brazil. 2002.

MELO, J. T.; SILVA, J. A.; TORRES, R. A. A.; SILVEIRA, C. E. S.; CALDAS, L. S. Coleta, propagação e desenvolvimento inicial de espécies do cerrado. *In* Cerrado: ambiente e flora (S.M. Sano & S.P. de Almeida, eds.). **Embrapa-CPAC**, Planaltina. 1998.

MESQUITA, M. L.; DESRIVOT, J.; BORIES, C.; FOURNET, A.; PAULA, J. E.; GRELLIER, P.; ESPINDOLA, L. S. Antileishmanial and trypanocidal activity of brazilian cerrado plants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 7, p. 783-787. 2005.

MOON, D. O.; CHOI, Y. H.; KIM, N.D.; PARK, Y. M.; KIM, G. Y. Anti-inflammatory effects of beta-lapachone in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia. **Int Immunopharmacol**, 7:506–514. 2007.

MOURA, K. C. G. de; EMERY, F. S.; NEVES-PINTO, C.; PINTO, M. C. F. R.; DANTAS, A. P.; SALOMÃO, K.; CASTRO, S. L. de; PINTO, A. V. Trypanocidal Activity of Isolated Naphthoquinones from *Tabebuia* and Some Heterocyclic Derivatives: A Review from an Interdisciplinary Study. **J. Braz. Chem. Soc.**, Vol. 12, No. 3, 325-338, 2001.

NAGAI, T.; MYODA, T.; NAGASHIMA, T. Antioxidative activities of water extract and ethanol extract from field horsetail (tsukushi) *Equisetum arvense* L. **Food chem**, 91(3): 389-394. 2005.

OLIVEIRA, A. B. de. *Cissus verticillata* (Vitaceae): informações etnofarmacológicas e anatomia dos órgãos vegetativos. [Dissertação] Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, 2006.

OLIVEIRA, A. B. de; MENDONÇA, M. S. de; AZEVEDO, A. A.; MEIRA, R. S. M. A. Anatomy and histochemistry of the vegetative organs of *Cissus verticillata* - a native medicinal plant of the Brazilian Amazon. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, ISSN 0102-695X. 2012.

PERES, M. T.; DELLE MONACHE, F.; CRUZ, A. B.; PIZZOLATTI, M. G.; YUNES, R. A. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, 3: 223–226. 1997.

PINTO, C. Artrópodos parasitas de transmissores de doenças. Volume 2. Rio de Janeiro, 1930.

PIO-CORRÊA, M.; Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. **Ministério da Agricultura**: Brasília, 1984.

PIZZOLATTI, M. G.; MENDES, B. G.; CUNHA-JR, A.; SOLDI, C.; KOGA, A.H.; EGER, I.; GRISARD, E. C.; STEINDEL, M. Trypanocidal activity of coumarins and styryl-2-pyrone from *Polygala sabulosa* A.W. Bennett (Polygalaceae). **Braz. J. Pharmacognosia**, 18, 177-182. 2008.

POLLACK, Y.; SEGAL, R.; GOLENSER, J. The effect of ascaridole on the in vitro development of *Plasmodium falciparum*. **Parasitology Research**, v.76, p.570-572, 1990.

POTT, A.; POTT, V.J. Plantas do pantanal. Corumbá-MS: **EMBRAPA**. 320 p., 1994.

POZETTI, G. L.; BERNARDI, A. C. Chemical study of *Brosimum gaudichaudii*. 2. occurrence of bergapten in fruits of *Brosimum gaudichaudii*. **Revista da Faculdade de Farmácia e Odontologia de Araraquara**, Vol. 5, p. 189-193. São Paulo, 2004.

PROJETO VERDE. Cumaru – *Amburana cearensis*, 2015. Disponível em: <<https://appverde.wordpress.com/2015/09/18/cumaru-amburana-cearensis/>>. Acesso em: 04/06/2016.

RADULOVIC, N.; STOJANOVIC, G.; PALIC, R. Composition and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. essential oil. **Phytoterapy Res**, 20 (1): 85-88. 2006.

ROCHA, F. F.; NEVES, E. M. N.; COSTA, E. A.; MATOS, L. G.; MULLER, A. H.; GUILHON, G. M. S. P.; CORTES, W. S.; VANDERLINDE, F. A. Evaluation of antinociceptive and antiinflammatory effects of *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18: 344-349. 2008.

RODRIGUES, V. E. G.; CARVALHO, D. A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do cerrado na região do Alto Rio Grande-Minas Gerais. **UFLA - Ciência e Agrotecnologia**, v. 25, n. 1, p. 102-123. Lavras, Minas Gerais, 2001.

RODRIGUEZ, C. A. G. Enfermedad de Chagas – Mazza, 2014. Disponível em: <<http://es.slideshare.net/carlozguerrero/enfermedad-de-chagas-34982930>>. Acesso em: 04/06/2016.

ROMEY, A. A. Phytoremediation of cyanophos insecticide by *Plantago major* L. in water. **Journal of Environmental Health Science & Engineering**, 12:38. 2014

ROOD, T. *Cissus verticillata*, 2012. Disponível em:
<https://www.flickr.com/photos/tony_rodd/3146698138>. Acesso em: 04/06/2016.

SALATINO, A; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, Chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **J. Braz. Chem. Soc.**, 18:11-33. 2007.

SAMUELSEN, A. B. The traditional uses, chemical constituents, and biological activities of *Plantago major*. A review. **J. Ethnopharmacol.** 71, 1-21. 2000.

SANDHU, N. S.; KAUR, S.; CHOPRA, D. *Equisetum arvense*: Pharmacology and Phytochemistry – A Review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, vol. 3; 3ª edição. 2010.

SANO, S. M.; ALMEIDA, S. P. (Eds.) Cerrado: ecologia e flora. Planaltina: **EMBRAPA-CPAC**, vol. 2, p.1279. Brasília, 2008.

SAÚDE-GUIMARÃES, D. A.; FARIA, A. R. Substâncias da Natureza com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2007, 17 (3): 455-465.

SCAVONE, O; GRECCHI, R; PANNIZA, S; SILVA, R. S. Guaçatonga (*C. sylvestris* Swartz) Aspectos botânicos da planta, ensaios fitoquímicos e propriedades cicatrizantes da folha. **Anais de Farmácia e Química**, 19: 73-81. São Paulo, 1979.

SHUHUI, C. *Cuphea carthagenensis* (Jacq.) Macbrids, 2012. Disponível em:
<<http://kite.biodiv.tw/image/1263>>. Acesso em: 04/06/2016.

SCHULDT, E. Z.; FARIAS, M. R.; RIBEIRO-DO-VALLE, R. M.; CKLESS, K. Comparative study of radical scavenger activities of crude extract and fractions from *Cuphea carthagenensis* leaves. **Phytomedicine**, 11: 523–529. 2004.

SCHMUNIS, G. A. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latina América. **Mem. I Oswaldo Cruz** 94 (Suppl. I): 93:101.

SERTIÉ, J. A. A.; CARVALHO, J. C. T.; PANIZZA, S. Antiulcer activity of crude extracts from leaves of *Casearia sylvestris*. **Pharm Biol**, 38: 112–119. 2000.

SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. **Química Nova**, 26 (3): 407-16. 2003.

SILVA, H. H. G.; SILVA, I. G.; SANTOS, R. M. G.; FILHO, E. R.; ELIAS, C. N. Larvicidal activity of tannins isolated of *Magonia pubescens* St. Hil. (Sapindaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Rev Soc Bras Med Trop**, 37: 396–399. 2004.

SILVA, D. T. O uso do Ipê-Roxo (*Tabebuia avellanedae*) na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. [Dissertação]. **Universidade Federal da Bahia**, Salvador, 2006.

SILVA, R. B.; LOBACK, V. B.; SALOMÃO, K.; CASTRO, S. L.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V.; COSTA, T. E. M. M.; PENIDO, C.; HENRIQUES, M. G. M. O.; CARVALHO, A. S.; SILVA, E. F.; FRAGA, C. A. M. Synthesis and Trypanocidal Activity of Novel 2,4,5-Triaryl-N-Hydroxylimidazole Derivatives. **Molecules**, 18 (3): 3445-3457. 2013.

SILVEIRA, E.R.; PESSOA, O.D.L. Constituintes micromoleculares de plantas do Nordeste com potencial farmacológico: com dados de RMN 13C. **Expressão Gráfica e Editora**, p. 216. Fortaleza, 2005.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: Da Planta Ao Medicamento. **UFRGS/UFSC**, Porto Alegre, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACOGNOSIA. Disponível em: <<http://sbfgnosia.org.br/>>. Acessado em: 20/02/2016.

SOEIRO, M. N. C.; CASTRO, S. L. Screening of Potential anti-*Trypanosoma cruzi* candidates: In vitro and in vivo studies. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, 5: 21-30. 2011.

STEINERT, J.; KHALAF, H.; RIMPLE, M. HPLC separation and determination of naphtha [2,3-b] furan-4,9-diones and related compounds in extracts of *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae). **Journal of Chromatography A.**, 693, 281–287. 1995.

TAYLOR, L. Herbal secrets of the rainforest: technical data report for guaçatonga. **Sage Press**, 1-4. Austin, TX, 2002.

TRIVELLATO-GRASSI, L.; MALHEIROS, A.; MEYRE-SILVA, C.; BUSS, Z. S.; MONGUILHOT, E. D.; FRODE, T. S.; et al. From popular use to pharmacological validation: A study of the antiinflammatory, anti-nociceptive and healing effects of

Chenopodium ambrosioides extract. **Journal Ethnopharmacology**, 145: 127–138. 2013.

VENDRUSCOLO, G. S.; MENTZ, L. A. Study of use citations agreement and importance of medicinal used species and families to the community of Ponta Grossa neighborhood, Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, 20, 367–382. 2006.

VIANA, G. S. B.; MEDEIROS, A. C. C.; LACERDA, A. M. R.; LEAL, L. K. A. M.; VALE, T. G.; MATOS, F. J. A. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from *Cissus sicyoides*. **BMC Pharmacol**, 4:9-15. 2004.

VIEIRA, I. J. C.; MATIAS, L.; BRAZ-FILHO, R.; RODRIGUES, E. Um novo fotossensibilizante de *Brosimum gaudichaudii*. **XX Reunião Anual da sociedade Brasileira de Química**, Livro de Resumos, 064, Poços de Caldas-MG. 1997.

WHITFIELD, C. P.; DAVISON, A. W.; ASHENDEN, T. W. Interactive effects of ozone and soil volume on *Plantago major*. **New Phytologist**, v. 134, n° 2, p. 287-294. 1996.

WHO. Chagas disease. Em **WHO - World Health Organization**, Thirteenth Programme Report UNDP/WB/TDR, pg. 23-112. Geneve, 1997.

WHO. Chagas Disease (American trypanosomiasis). Em **WHO – World Health Organization**, n° 340. 2015; [consultado em 04 de Janeiro, 2016]. <[Http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/)>.

WILD ROSE. Pau D'Arco – *Tabebuia avellanedae*, 2016. Disponível em: <[Http://wrc.net/encyclopaedia_entry/pau-darco-tabebuia-avellanedae/](http://wrc.net/encyclopaedia_entry/pau-darco-tabebuia-avellanedae/)>. Acesso em: 04/06/2016.

YAMAMOTO, M. M. *Casearia sylvestris* Sw.: Aspectos botânicos, fitoquímicos e farmacológicos. Curitiba, 54 p. Monografia - Curso de Especialização em Ciências Farmacêuticas - Produtos Naturais. **Universidade Federal de Paraná**. 1995.

YUNES, R. A.; FILHO, V. C. Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia. **Univali**, 2° ed., 319 p. - Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí, 2009.