



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

MARIA TALIA AGUIAR

***BROSIMUM GAUDICHAUDII* E VITILIGO: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

BRASÍLIA, 2022



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

MARIA TALIA AGUIAR

***BROSIMUM GAUDICHAUDII* E VITILIGO: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

Orientador(a): Professora Paula Melo Martins

BRASÍLIA, 2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

AA282b Aguiar , Maria Talia
Brosimum gaudichaudii e vitiligo: uma revisão
integrativa / Maria Talia Aguiar ; orientador Paula Melo
Martins. -- Brasília, 2022.
32 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2022.

1. O uso de Brosimum gaudichaudii Trecul (mama-cadela)
no tratamento do vitiligo . I. Melo Martins, Paula ,
orient. II. Título.

MARIA TALIA AGUIAR

***BROSIMUM GAUDICHAUDII* E VITILIGO: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a): professora Paula Melo Martins
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Professor Christopher William Fagg
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Professor Eduardo Antonio Ferreira
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

BRASÍLIA, 2022

“A coisa boa que a ciência tem é que é verdade quer você acredite, quer não.”
Neil deGrasse Tyson

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, Nosso Criador. Dedico a minha família, em especial meus pais e meus irmãos. Dedico também a todos os meus queridos amigos. E, não menos importante, a minha orientadora que tanto me ajudou e me apoiou.

AGRADECIMENTOS

Antes de chegar a esta etapa do curso, passei por alguns problemas de saúde que dificultaram e atrasaram o meu percurso. Mas o importante é que não impediram, e aqui estou. Por isso, meu maior agradecimento é a Deus, Nosso Criador, que me deu forças para não desistir. Também a Maria, mãe santíssima, a quem eu sempre recorria em minhas orações.

Agradeço imensamente a toda a minha família. Primeiramente aos meus pais, Jonas Gomes Ribeiro e Vicelene Pinto Aguiar, que em nenhum momento deixaram de acreditar em mim e não mediram esforços para me ver bem. Também ao meu irmão, Vitor Mourão, e meu cunhado João Guilherme de Sousa Ramos, que é como um irmão, que me apoiaram e me ajudaram como puderam. Aos meus avós, tios, tias e demais familiares por suas orações e por seu cuidado comigo. Aos meus priminhos que, com tanto carinho, me incentivaram a querer me tornar um exemplo de que eles são capazes. Um agradecimento especial a minha avó paterna, Elvira Batista de Oliveria, e minha madrinha, Eliane Gomes Ribeiro Freitas, que sempre acreditaram na minha capacidade e por suas incessantes orações para que eu conseguisse concluir esta etapa da minha vida.

A todos os meus amigos, principalmente os que fiz na graduação. As minhas queridas amigas, Flávia Luiza Nogueira e Marcela Santos Teixeira que se fizeram presentes nos momentos mais difíceis que passei.

Dedico um parágrafo inteiro e muito importante a agradecer aos meus irmãos, Taynara Gomes Aguiar e Leandro Gomes Aguiar. Escrevo com as lágrimas caindo. Ficaram dias e até madrugadas a me ajudar com o que podiam. Quando eu sentia medo e vontade de desistir, suas palavras me trouxeram de volta a esperança. Eles me fizeram sentir que não estou só, que sou capaz. Nos erros de percurso da minha história de vida, vocês foram o acerto de Deus que me mostrou que na verdade não são erros, e sim que Ele escreve certo por linhas tortas.

Os meus mais sinceros agradecimentos a equipe de psiquiatria do Hospital Universitário de Brasília e a minha psicóloga, que estiveram e estão comigo durante todo o meu período de tratamento e colaboraram tanto para a recuperação da minha

saúde mental. Por último, agradeço a minha orientadora Paula Melo Martins pela ajuda e colaboração prestadas.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
<i>VITILIGO</i>	14
<i>BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCUL (MAMA-CADELA)</i>	15
<i>CUMARINAS</i>	17
<i>FURANOCUMARINAS</i>	18
<i>EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE FURACUMARINAS DE BROSIMUM GAUDICHAUDII</i>	20
JUSTIFICATIVA	20
OBJETIVOS	22
<i>OBJETIVO GERAL</i>	22
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	22
METODOLOGIA	23
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO	29
CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

RESUMO

Vitiligo é um transtorno de despigmentação da pele crônica adquirida causada pela destruição seletiva de melanócitos. Uma das opções existentes de tratamento para o vitiligo é o uso de fitoterápicos. Há descrições que tem em comum a utilização de plantas que contêm furanocumarinas. Sendo assim, as furanocumarinas fazem parte dos metabólitos secundários de algumas plantas. Elas são formadas pela condensação de um núcleo de cumarina com um anel de furano, e possuem atividade fototóxica, que é ativada pela radiação UVA e UVB. Portanto, a ação fotossensibilizante é a maior característica dessa substância. A principal planta brasileira que contém furanocumarinas é a *Brosimum gaudichaudii* Trécul, da família Moraceae, sendo rica em derivados psoralênicos. Essa planta, popularmente chamada de mama-cadela, pode ser encontrada principalmente nas regiões do cerrado.

Palavras-chave: vitiligo, *Brosimum gaudichaudii*, mama-cadela, cumarinas, furacumarinas.

ABSTRACT

Vitiligo is an acquired chronic skin depigmentation disorder caused by the selective destruction of melanocytes. One of the existing treatment options for vitiligo is the use of herbal medicines. There are descriptions that have in common the use of plants that contain furanocoumarins. Therefore, furanocoumarins are part of the secondary metabolites of some plants. They are formed by the condensation of a coumarin core with a furan ring, and have phototoxic activity, which is activated by UVA and UVB radiation. Therefore, the photosensitizing action is the greatest characteristic of this substance. The main Brazilian plant that contains furanocoumarins is *Brosimum gaudichaudii* Trécul, from the Moraceae family, being rich in psoralen derivatives. This plant, popularly called mama-cadela, can be found mainly in the cerrado regions.

Keywords: vitiligo, *Brosimum gaudichaudii*, mama-cadela, coumarins, furanocoumarins.

INTRODUÇÃO

Vitiligo é um transtorno de despigmentação da pele crônica adquirida causado pela destruição seletiva de melanócitos. A doença é caracterizada pelo surgimento de lesões que podem ser descritas como máculas brancas leitosas, não escamosas com margens distintas (EZZEDINE *et al.*, 2015). O vitiligo tem uma prevalência com variação considerável entre os diferentes grupos étnicos, alcançando entre 0,5 a 4% da população mundial. A literatura mostra que sua incidência é de relativa frequência, mas o Brasil ainda não apresenta dados consistentes sobre sua ocorrência no país (AZULAY, 1997 apud VIANA; GEREMIAS, 2006). De acordo com Taborda, Weber e Freitas (2005 apud CORREIA; BORLOTI, 2013), o vitiligo pode chegar a gerar quadros de isolamento e depressão, pois é uma das doenças dermatológicas que afeta a autoestima do portador. As autoras também explicam que o paciente pode, muitas vezes, necessitar de intervenção psicológica, devido ao elevado grau de sofrimento psíquico causado pela natureza crônica e inestética da doença.

Nas duas últimas décadas, houve muito progresso relacionado ao tratamento do vitiligo, surgindo muitas opções terapêuticas eficazes para tratar a doença, apesar de nenhuma ser considerada a ideal (LÓPEZ, 2010). Uma das opções existentes de tratamento para o vitiligo é o uso de fitoterápicos. Desde anos antes de Cristo, há descrições da utilização de plantas que têm em comum a presença de furanocumarinas. Segundo Bruni *et al.* (2019), são conhecidas mais de 50 furanocumarinas naturais, que foram isoladas de um pequeno número de gêneros dentro de um grupo limitado de famílias de plantas, como Apiaceae e Moraceae.

Estudos fitoquímicos apontaram o psoraleno e o bergapteno como sendo as duas furanocumarinas responsáveis pela ação contra o vitiligo (POZETTI, 1969; MCKEON, 1981 apud JACOMASSI; MOSCHETA; MACHADO, 2007). Os psoralenos são fotossensibilizantes tradicionais utilizados para o tratamento do vitiligo.

A mama-cadela (*Brosimum gaudichaudii* Trécul), pertencente ao cerrado brasileiro, é uma planta popularmente conhecida para tratar a doença, devido a sua ação que se dá pela presença de derivados psoralênicos em sua composição

(MIRANDA, 2016).

Em diversas regiões do país, a mama-cadela é amplamente empregada na medicina popular, sendo utilizadas suas raízes, cascas e folhas. Porém, é no tratamento do vitiligo, doença que causa despigmentação da pele, que a planta tem o seu uso mais comum e cientificamente comprovado (AZAMBUJA, 1981; ALVES *et al.*, 2000 apud JACOMASSI; MOSCHETA; MACHADO, 2007).

Pesquisadores têm realizado trabalhos de pesquisa com *Brosimum gaudichaudii*, fazendo investigações a partir do córtex da raiz da planta ou de um medicamento fitoterápico existente no mercado farmacêutico que é preparado a partir das partes aéreas de tal espécie. Essas pesquisas vêm sendo ou foram realizadas sob o ponto de vista fitoquímico e/ou farmacológico-toxicológico (MONTEIRO *et al.*, 2002; NEVES *et al.*, 2002; LEÃO *et al.*, 2005 apud POZZETI, 2005).

Em 1981, Roberto Azambuja fez um trabalho utilizando um medicamento produzido a partir da raiz de *Brosimum gaudichaudii*, que apresentou resultados positivos quanto a repigmentação da pele, o Viticromin. Como explica Leão *et al.* (2005 apud SANTANA; PAULA; ROSA, 2012), é um medicamento cuja a eficácia ainda não foi confirmada, e pode não estar livre de toxidades, apesar de ser um produto de origem natural fabricado a partir da parte inferior do caule das raízes da planta.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

VITILIGO

López (2010) explica que, no primeiro tratado médico egípcio, o papiro de Ebers de 1550 antes de Cristo, foram descritos dois tipos de doenças que afetavam a cor da pele, uma com formação de tumores (hanseníase) e outra apenas com alteração de cor. Essa segunda doença provavelmente é o vitiligo, o que mostra que esse distúrbio pigmentar adquirido é reconhecido desde a Antiguidade. A palavra vitiligo deriva do latim *vitium*, que significa mancha ou defeito. O autor traz também um importante ponto sobre a doença, que é a dificuldade de defini-la e caracterizá-la resumidamente, já que esta é tão complexa (LÓPEZ, 2010).

O vitiligo afeta cerca de 0,5 a 1% da população mundial, e independe da cor da pele, origem étnica, sexo ou idade. As lesões podem aparecer na infância ou na adolescência, com ênfase nos 20 anos de idade. Parece que o sexo feminino é mais afetado, mas o que ocorre é que as mulheres recorrem mais a consulta médica e tratamentos devido as alterações estéticas sofridas. A maioria dos portadores conferem a doença algum fator precipitante (LÓPEZ, 2010; ROSA; NATALI, 2009 apud LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014).

Descrevendo de maneira resumida e simplificada, o vitiligo é uma doença cutânea adquirida, que se caracteriza pelo surgimento de manchas branco-rosadas de diferentes formas com tendência a aumentar de tamanho e acometer outras regiões. Outra característica importante que cabe ênfase é que ela é idiopática, ou seja, ocorre de modo espontâneo (CORREIA; BORLOTI, 2013; LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014). Numa caracterização mais detalhada feito por Steiner *et al.* (2004), as manchas são, de início, hipocrômicas que surgem geralmente nas áreas com mais fotoexposição, como o rosto e o dorso das mãos, se distribuindo de maneira simétrica. Pode ocorrer leucotriquia, que é quando os pelos são também agredidos, como os das sobrancelhas, cílios e os pubianos. Raramente ocorrem coceira ou inflamação.

O surgimento das manchas acontece em decorrência da ausência de melanina causada pelo desaparecimento dos melanócitos na área afetada.

Possivelmente, esse desaparecimento se dá por mecanismos imunomediados e tóxicos. As causas do vitiligo ainda são muito discutidas, podendo envolver fatores imunológicos ou um distúrbio neurogênico simpático. Evidências mostram que o que ocorre é um estresse oxidativo que leva a degeneração dessas células. Mas o fato é que ainda são incertos os mecanismos básicos que geram a perda de melanócitos e os que limitam a repigmentação (LUZ; SANTOS; PARTATA, 2014; TAÏEB; PICARDO, 2009).

Acredita-se que fatores emocionais relacionados ao estresse possuem influência no desenvolvimento dessa dermatose. Estudos comprovam que os pacientes de vitiligo possuem níveis maiores de noradrenalina, e a situação piora pela autoimagem depreciativa gerada. Ainda assim, muitos médicos só consideram a alteração estética da doença, não refletindo sobre o efeito psicológico no portador. Sabendo que estamos numa época marcada pela supervalorização da beleza física, é necessário entender que um dos aspectos mais importantes dessa enfermidade é o fato do paciente ser afetado emocionalmente, o que ocasiona a evolução da doença e compromete o seu tratamento. O vitiligo não gera somente uma alteração estética, mas também psicossocial, e isso torna essencial o foco em tratamentos que realmente sejam eficazes (CORREIA; BORLOTI, 2013; NOGUEIRA; ZANCANARO; AZAMBUJA, 2009).

Uma opção de tratamento existente em casos em que o vitiligo já atingiu grande parte do corpo é a destruição dos melanócitos sadios, causando a despigmentação das regiões não atingidas pelas lesões. Mas a estimulação da produção de pigmentos nas áreas da pele afetadas é considerada a principal linha de tratamento, seja através de corticosteroides tópicos ou por fotoquimioterapia com componentes psoralênicos (STEINER *et al.*, 2004 apud CORREIA; BORLOTI, 2013).

BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCUL (MAMA-CADELA)

A planta *Brosimum gaudichaudii* Trécul é encontrada principalmente em regiões de Cerrado, podendo também ser vista de nordeste até São Paulo, sendo mais proveniente do cerrado goiano. É chamada popularmente de mama-cadela ou mamica-de-cadela, devido ao seu formato. É um arbusto que pode chegar a 4 metros de altura, sendo pouco ramificado. Possui folhas alternadas, flores muito pequenas e

frutos amarelos-alaranjadas. Seus frutos podem ter até duas sementes de cor marrom. A madeira da árvore é branco-avermelhada. Sua floração se dá entre junho e novembro (POZZETTI, 2005; CONCEIÇÃO *et al.*, 2016; MELO, 2004). A seguir, na figura 1, uma foto retirada da planta com suas folhas e frutos:

Figura 1 - *Brosimum gaudichaudii* Trécul, seus frutos e folhas.



Fonte: MARTINS, 2016.

Uma pesquisa realizada no estado de Mato Grosso por Macedo e Ferreira (2004), para identificar o uso de plantas com capacidade de cura para problemas dermatológicos, constatou que *Brosimum gaudichaudii* é a espécie de maior uso dermatológico indicada pelos entrevistados, sendo utilizada na forma de banho para vitiligo e manchas na pele.

Estudos químicos feitos com *Brosimum gaudichaudii* Trécul mostram que o córtex da raiz é a região com maior concentração de princípios ativos, estando de acordo com o que a sabedoria popular acredita. A raiz da mama-cadela é a parte da planta com maior quantidade de substâncias de caráter farmacológico e terapêutico, com ênfase nas furanocumarinas psoraleno e bergapteno, que são os principais constituintes ativos desse vegetal. O medicamento fitoterápico é elaborado a partir da extração da raiz da mama-cadela.

O Viticromin® é um medicamento feito a partir das cascas do caule e da raiz da planta. As cascas são dessecadas, descascadas e trituradas para a preparação do comprimido e da pomada, que são as duas formas farmacêuticas do

medicamento (POZZETTI, 2005 apud ROCHA, 2012; PEREIRA *et al.*, 2011). Apesar da eficácia clínica comprovada, existem poucos dados disponíveis sobre a toxicidade aguda experimental da planta. Sendo assim, foram propostos desenvolvimento de estudos de toxicidade pré-clínica através de animais de laboratório. Esses estudos comprovaram a baixa toxicidade aguda oral, comprovando a suspeita de baixa toxicidade devido ao uso intenso pelas populações das regiões do cerrado (CUNHA *et al.*, 2008).

O avanço das tecnologias e a melhoria das pesquisas laboratoriais unidos a importância de se estudar as plantas nativas têm contribuído para o aumento do interesse em utilizar a planta *Brosimum gaudichaudii* no tratamento do vitiligo. Além disso, sua matéria prima é garantida, por ser uma espécie domesticável e viável na agronomia (POZZETTI, 2005; MARTINS, 2016).

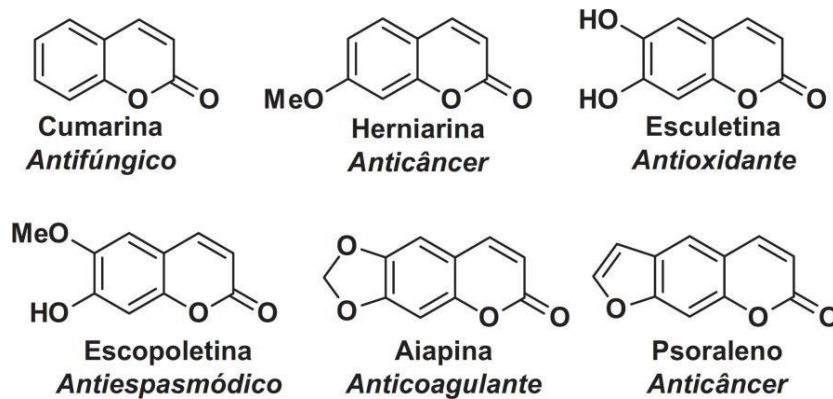
CUMARINAS

O metabolismo secundário dos vegetais lhes permite produzir e acumular compostos de diversas naturezas químicas. Para isso, a plantas alocam uma quantidade de carbono significativa, que assimilado a energia, produz uma ampla variedade de moléculas. Essas moléculas são chamadas de metabólitos secundários e não tem relação direta com os processos primários. Esses produtos naturais são encontrados em todos os grupos de plantas e são sintetizados em pequenas quantidades. Se diferem dos metabólitos primários por não apresentarem uma função definida e por seus grupos terem distribuição restrita no reino vegetal. A produção de cada grupo se limita a um certo gênero, família ou mesmo espécie de plantas (GARCÍA; CARRIL, 2009).

São diversos os metabólitos secundários, que são sintetizados por diferentes vias, formando grupos diferentes. As cumarinas são sintetizadas pela via do ácido chiquímico, fazendo parte do grupo dos compostos fenólicos. Elas fazem parte de uma grande família, com mais de 1500 identificadas em mais de 800 espécies de plantas, e até mesmo em certos fungos e bactérias. Atuam como agentes antimicrobianos e inibidores da germinação, além de algumas mostrarem fototoxicidade, como o psoraleno. A cumarina possui uma estrutura molecular que possibilita muitas alterações que ocorrem por substituição e conjugação, sendo, portanto, classificadas

em cumarinas propriamente ditas, isocumarinas, piranocumarinas e furanocumarinas (MEYER *et al.*, 2013; GARCÍA; CARRIL, 2009; MELO, 2004). Na figura 2, algumas estruturas moleculares de cumarina e seus derivados:

Figura 2 - Estrutura molecular básica da cumarina e outras estruturas moleculares de cumarinas.

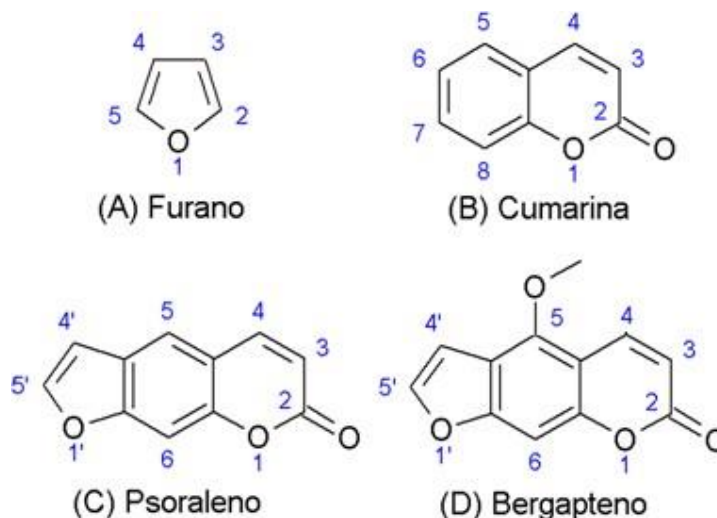


Fonte: CUNHA *et al.*, 2015.

FURANOCUMARINAS

As furanocumarinas são compostos aromáticos tricíclicos em que a ligação (C2=C3) do grupo furano se funde a com ligação (C6=C7) da porção bicíclica da cumarina (NAKAGAKI *et al.*, 2005 apud ROCHA, 2012). Sendo assim, as furanocumarinas são formadas pela condensação de um núcleo de cumarina com um anel de furano, e possuem atividade fototóxica, sendo ativadas pela radiação UVA e UVB (FRACAROLLI, 2015). Na figura 3, estruturas moleculares do psoraleno e do bergapteno após a condensação de um anel de furano com a molécula de cumarina:

Figura 3 - Estrutura molecular do furano e da cumarina, que se condensam formando as estruturas moleculares das furanocumarinas psoraleno e bergapteno.



Fonte: ROCHA, 2012.

Há muito tempo se tem conhecimento dos efeitos biológicos das furacumarinas, e sempre houve um grande interesse em investigar os aspectos químicos, bioquímicos, fisiológicos e terapêuticos relacionados a sua ação fotossensibilizante e fototóxica sobre as células, que é a principal característica dessa substância. Serrano-Andrés *et al.* (2008 apud ROCHA, 2012) esclarece que a capacidade de ação fotossensibilizante dessas moléculas as torna muito utilizadas em fototerapia para tratar doenças de pele. Ocorre um sinergismo entre a atividade das furanocumarinas e a luz UV.

Há um grande interesse em pesquisar novos medicamentos de origem natural, e que relacionado as cumarinas ou furanocumarinas, no Brasil existem milhares de espécies que contêm essas substâncias (POZZETI, 2005). As furanocumarinas podem ser encontradas em algumas plantas das famílias Umbelliferae, Rutaceae e Moraceae como metabólitos secundários. A principal planta brasileira que contém furanocumarinas é a *Brosimum gaudichaudii* Trécul, da família Moraceae (ROCHA, 2012), sendo rica em derivados psoralênicos (MIRANDA, 2016).

Steiner *et al.* (2004) explica que os psoralenos são compostos formados pela fusão de componentes hidrocarbonetos tricíclicos com benzopireno, sendo um tipo de furanocumarina. Eles têm sido utilizados para tratar o vitiligo, sendo metoxipsoraleno escolhido tanto na terapia oral quanto na tópica, sendo ambas combinadas com exposição à radiação. Na terapia oral, é tomado uma dose de 0,4 mg/Kg, cerca de

uma a duas horas antes do paciente ser exposto a radiação UVA. Na terapia tópica, ele é aplicado na concentração de 0,1% nas áreas acometidas pela doença, e trinta a sessenta minutos depois o paciente deve ser exposto a radiação UVA.

EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE FURACUMARINAS DE *BROSIMUM GAUDICHAUDII*

Psoraleno e bergapteno podem ser obtidos por extração, porém a recuperação na extração é baixa, a síntese é cara e gera resíduos tóxicos. Por isso, é importante o desenvolvimento de processos de extração da *Brosimum gaudichaudii*, e a qualidade do extrato é essencial para garantir a segurança e eficácia do produto final. Por conta dessa médica e comercial do psoraleno e bergapteno foi feito um estudo com o objetivo de avaliar o impacto do método de extração escolhido na qualidade desses extratos. Os resultados obtidos indicaram que os métodos de extração obtida por ultrassom e de percolação foram eficazes na extração do psoraleno e do bergapteno das raízes de *Brosimum gaudichaudii*. Porém, o método de extração obtido por ultrassom demonstrou ser mais rápido, justificando o uso dele em processos de extração laboratoriais e industriais (MARTINS *et al.*, 2015).

JUSTIFICATIVA

Como observam Nogueira, Zancanaro e Azambuja (2009) o vitiligo é claramente uma dermatose que ocasiona grandes consequências psicológicas, emocionais e sociais para seus pacientes. Assim, o vitiligo possui efeito psicológico considerado "devastador", devido aos prejuízos emocionais e sociais que a doença gera (ANTELO *et al.*, 2008 apud CORREIA; BORLOTI, 2013). Portanto, sendo essa uma doença que causa um enorme abalo estético e, por consequência, emocional, as opções de tratamento eficazes e seguras ainda são muito escassas.

Existem diversos estudos voltados para o assunto, principalmente relacionados a ação fotossensibilizante de furanocumarinas. Assim, tem crescido o número de pesquisas e o interesse na planta *Brosimum gaudichaudii* Trécul (mama-cadela) como um fitoterápico eficaz no tratamento do vitiligo, devido a presença de psoralenos em seu metabolismo secundário. No Brasil, já está sendo utilizada há vários anos com sucesso para tratar essa doença.

Além disso, a mama-cadela é uma espécie espontânea que se propaga através das sementes, muito encontrada no cerrado brasileiro, e pode se desenvolver em qualquer tipo de solo. Essas características facilitam o seu cultivo, e isso aumenta o interesse em desenvolver fitoterápicos a partir dessa planta. Pozzetti (2005) esclarece que pesquisar intensamente nossa flora pode ser o caminho a seguir para nos livrarmos, definitivamente, do colonialismo e da dependência científica e tecnológica na área dos medicamentos.

Levando em consideração o aumento de interesse no meio científico brasileiro sobre o assunto, e a importância de se ter revisões bibliográficas disponíveis sobre o tema que contribuam com as novas pesquisas que surgem, o presente trabalho visa colaborar com o estudo de tais pesquisadores. Como explica Biolchini *et al.* (2007), citado por Conforto, Amaral e Silva (2011), a Revisão Bibliográfica Sistemática contribui com o pesquisador, para que este seja capaz de elaborar uma síntese do conhecimento existente sobre o assunto através de mapeamentos de trabalhos publicados no tema de pesquisa específico, sendo assim um instrumento essencial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

O objetivo deste presente trabalho é fazer uma revisão integrativa sobre a utilização da planta *Brosimum gaudichaudii* Trécul (mama-cadela) no tratamento do vitiligo, visando compreender se esse tratamento é promissor. A revisão deve ser feita através da análise de artigos científicos disponíveis na literatura entre os anos 2003 e 2022 (até o presente momento).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Coletar dados e informações de fontes bibliográficas sobre:

- Características do vitiligo;
- Furanocumarinas e sua atividade fotossensibilizante sobre as células;
- *Brosimum gaudichaudii* Trécul (mama-cadela) – morfoanatomia, composição química, indicações de uso, produção de extratos, furanocumarinas como parte do seu metabolismo secundário.
- Extração e quantificação de furanocumarinas de *Brosimum gaudichaudii*
- Trécul e seu uso como fitoterápico para vitiligo.

METODOLOGIA

O presente trabalho tem como estratégia metodológica a revisão integrativa, se utilizando de operadores booleanos para alcançar o maior número de resultados.

A revisão foi realizada por meio de busca no site da Biblioteca Central da Universidade de Brasília (BCE) - Pesquisa Integrativa, seguindo os passos da revisão integrativa, de acordo com (SOUZA *et al.*, 2010):

- Elaboração da pergunta norteadora;
- Busca ou amostragem na literatura;
- Coleta de dados;
- Análise crítica dos estudos incluídos;
- Discussão dos resultados;
- Apresentação da revisão integrativa.

A pergunta norteadora da busca foi: O uso da espécie *Brosimum gaudichaudii* Trécul (mama-cadela) é promissor no tratamento do vitiligo?

As bases de dados escolhidas para a busca foram a Web of Science - Clarivate e Portal de periódicos CAPES através do acesso pela Universidade de Brasília – UnB. A pesquisa foi feita com as seguintes sintaxes (quadro 1):

Quadro 1 - Sintaxes utilizadas.

Vitiligo AND (<i>Brosimum gaudichaudii</i> OR mama-cadela)
Cumarinas AND (<i>Brosimum gaudichaudii</i> OR mama-cadela)
Furanocumarinas AND (<i>Brosimum gaudichaudii</i> OR mama-cadela)
Vitiligo AND (<i>Brosimum gaudichaudii</i> OR mama-cadela) AND (cumarinas OR furacumarinas)

A triagem e extração dos artigos foi iniciada de acordo com os critérios de:

- Inclusão: Data igual ou posterior à 2003, texto disponível e relação ao tema.
- Exclusão: Publicado em data inferior à 2003, texto indisponível, fuga ao tema.

Foi realizado um levantamento de dados sobre o tema, com leitura e seleção de materiais, com o objetivo de reunir as informações que servirão de base para a construção da revisão. Os seguintes descritores foram utilizados: vitiligo, *Brosimum gaudichaudii*, mama-cadela, cumarinas, furanocumarinas.

A primeira análise realizada foi a dos títulos, seguida da análise dos resumos, e por último dos textos completos. Após a seleção dos artigos, as publicações mais relevantes foram reunidas em resposta à pergunta norteadora que compõe a discussão e conclusão desse trabalho. A busca foi feita em março de 2022.

RESULTADOS

A busca realizada na base de dados Web of Science e no Portal Periódicos CAPES, com as palavras chaves associadas aos operadores booleanos, resultou em 61 artigos, sendo 14 na Web of Science e 47 no Portal Periódicos CAPES. Todas as publicações encontradas foram importadas na plataforma Covidence, onde 25 artigos em duplicata foram identificados e excluídos. As 36 publicações restantes foram primeiramente avaliadas por suas datas de publicação inferiores ao ano de 2003, onde foram excluídos 5 artigos. Logo após, foram avaliados os títulos gerando uma exclusão de 6 artigos. Em seguida, 5 artigos foram excluídos depois da leitura dos resumos. Após essa análise, 20 artigos foram selecionados para a leitura completa do conteúdo, sendo que 6 foram excluídos pelo assunto fugir do tema, e 3 contém o texto indisponível. Sendo assim, 11 estudos foram selecionados. O fluxograma a seguir apresenta os resultados da pesquisa. Em seguida, o quadro 2 traz os artigos selecionados.

Figura 1 - Fluxograma com os resultados da pesquisa.



Quadro 2 - Artigos selecionados.

AUTOR	ANO	TÍTULO	RESULTADOS
POZZETI	2005	<i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul (Moraceae): da planta ao medicamento	O consumo de plantas medicinais vem sofrendo importante acréscimo em todo o mundo. A pesquisa em busca de novos medicamentos de origem natural é de grande interesse das grandes potências. No que tange às cumarinas ou furocumarinas, em particular, há grande possibilidade de se encontrar aqui novas substâncias com potencialidade terapêutica, pois existem no Brasil milhares de espécies nas quais com frequência ocorrem cumarinas. Pesquisar intensamente nossa flora pode ser o caminho a seguir para nos livrarmos, definitivamente, do colonialismo e da dependência científica e tecnológica na área dos medicamentos.
JACOMASSI <i>et al.</i>	2007	Morfoanatomia e histoquímica de <i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul (Moraceae)	Os resultados obtidos demonstram que existem características importantes para sobrevivência e perpetuação de <i>Brosimum gaudichaudii</i> . Devido a importância medicinal desta planta, algumas características morfoanatômicas são valiosíssimas, e o controle de qualidade pode ser realizado por meio de técnicas simples.
CUNHA <i>et al.</i>	2008	Toxicidade aguda de extrato de raízes de <i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul em camundongos: determinação da dose letal aproximada e da dose letal mediana.	Estabelecer a toxicidade experimental de <i>Brosimum gaudichaudii</i> contribui para evitar ou prevenir danos orgânicos, além de determinar doses para estudos farmacológicos.
MARTINS <i>et al.</i>	2015	Aspectos técnicos na produção de extrato fluido de raízes de <i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul	A extração assistida por ultrassom e percolação foram abordagens mais eficazes para a extração de psoraleno e bergapteno das raízes de <i>Brosimum gaudichaudii</i> . Porém,

			o método mais rápido de extração é por ultrassom.
FARIA <i>et al.</i>	2015	Fenologia de <i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul. (Moraceae) no cerrado do Mato Grosso	A fenofase de floração de <i>Brosimum gaudichaudii</i> vai de junho a novembro com pico entre agosto e setembro. Já a de frutificação vai de agosto a dezembro.
FILHO <i>et al.</i>	2015	Obtenção de pellets utilizando o extrato líquido padronizado de <i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul (Moraceae)	O revestimento dos pellets impediu a degradação do psoraleno nos ensaios de fotoestabilidade
MORAIS <i>et al.</i>	2018	Validação de um método indicador de fotoestabilidade para quantificação de furanocumarinas de extrato mole de <i>Brosimum gaudichaudii</i>	Os resultados obtidos no teste de fotoestabilidade sugerem um potencial aplicação dos extratos molena administração tópica para pacientes com vitiligo, pois em cerca de 30 minutos a concentração máxima de furanocumarinas é atingida.
QUINTÃO <i>et al.</i>	2019	Microemulsões incorporando extrato de <i>Brosimum gaudichaudii</i> como tratamento tópico para vitiligo: estimulação <i>in vitro</i> da migração e pigmentação de melanócitos	As microemulsões de extratos etanólicos de <i>Brosimum gaudichaudii</i> para aplicação tópica no tratamento de vitiligo tiveram sua estabilidade física determinada por 90 dias e incorporaram diferentes concentrações de furanocumarinas, demonstrando ser irritantes fracos para a pele.
MARTINS <i>et al.</i>	2020	Farmacocinética, farmacodinâmica e distribuição dérmica do 5-metoxipsoraleno com base em um modelo farmacocinético de base fisiológica para apoiar a fitoterapia usando <i>Brosimum gaudichaudii</i>	O tratamento do vitiligo com psoralenos é combinado a exposição ao ultravioleta tipo A, pois deixa a pele temporariamente sensível a esta. Em humanos, a previsão do modelo farmacocinético com base fisiológica demonstrou que para a produção ideal de melanina é aplicação uma vez a cada dois dias.
MARTINS <i>et al.</i>	2020	Avaliação do efeito melanogênico e da toxicidade do extrato padronizado de <i>Brosimum gaudichaudii</i>	A melanina tem renovação lenta e a pele humana exposta a UV a cada 48 horas mostrou maior pigmentação e menor espessura dérmica do que as tratadas a cada

			24 horas.
VENTURA <i>et al.</i>	2021	Revisão de terapias no aumento de resposta da atividade melanocítica para repigmentação cutânea de portadores com vitiligo	Dos antioxidantes naturais para o tratamento do vitiligo, <i>Brosimum gaudichaudii</i> apresentou destaque com repigmentação acima de 45%.

DISCUSSÃO

Brosimum gaudichaudii, cujo nome mais comum é mama-cadela, é uma planta pertencente a flora brasileira, encontrada em vegetações de cerrado e de campo, presente nas regiões centro-oeste, nordeste e até sudeste do Brasil. Os estudos feitos apresentaram dados que vão de acordo com a sabedoria popular em concordar que a maior concentração de substâncias farmacológicas desta planta se dá em seu córtex. Os resultados também mostraram que esses compostos fazem parte do grupo das furanocumarinas, sendo os principais o bergapteno e o psoraleno. Essas substâncias têm propriedades fotodinâmicas, o que liga a planta diretamente ao tratamento para vitiligo, principalmente devido ao fato do poder melanogênico do psoraleno ser comprovado (POZZETI, 2005).

Os resultados da revisão demonstram que desde 2015 o número de publicações sobre o assunto aumentou significativamente. Estudos feitos chegaram a conclusão que o tratamento para vitiligo com psoralenos combinado com exposição ultravioleta é um dos mais promissores. Como os dados trazem que *Brosimum gaudichaudii* é uma planta com grandes concentrações dessa substância, ela então passou a ser maior alvo de pesquisas no Brasil sobre tratamento para o vitiligo, além de ter se destacado bastante fora do país.

De acordo com os estudos obtidos, os poderes medicinais da mama-cadela no tratamento do vitiligo já eram conhecidos popularmente. Esses estudos também trouxeram características e informações que são importantes para a sobrevivência e perpetuação da espécie e que as técnicas a serem utilizadas para ajudar são simples. Um ponto importantíssimo é que *Brosimum gaudichaudii* é uma planta espontânea que se desenvolve em qualquer tipo de solo, desde que tenha boa fertilidade, podendo ser cultivada em todo o Brasil (POZZETI, 2005; JACOMASSI *et al.*, 2007; FARIA *et al.*, 2015).

Já existem estudos que mostram que a mama-cadela tem baixa toxicidade (CUNHA *et al.*, 2008). Emulsões da planta feitas de extratos etanólicos para aplicação tópica demonstram ser irritantes fracos para a pele, além de sua estabilidade física durar 90 dias (QUINTÃO *et al.*, 2019). Martins *et al.* (2015) apresenta formas rápidas e eficazes de se extrair psoralenos e bergaptenos da espécie. As publicações sobre as questões de fotoestabilidade se demonstram

bem avançadas (FILHO *et al.*, 2015; MORAIS *et al.*, 2018). Em Moraes *et al.* (2018) as furacumarinas alcançam em 30 minutos sua concentração máxima na pele através de uma administração tópica. Martins *et al.* (2020) mostra um modelo farmacocinético com base fisiológica que demonstra que no tratamento do vitiligo com psoralenos combinados a exposição ultravioleta, para uma produção ideal de melanina a aplicação deve ser feita uma vez a cada dois dias. Outro estudo do mesmo confirma uma maior pigmentação numa exposição a cada 48 horas. Para concluir, dos antioxidantes naturais para o tratamento do vitiligo, *Brosimum gaudichaudii* apresentou destaque com repigmentação acima de 45% (VENTURA *et al.*, 2021).

Três fatos mostram que respondendo positivamente a pergunta norteadora da revisão, une-se o útil ao agradável. Primeiro, o Brasil possui uma das floras mais ricas do mundo e a mama-cadela é uma planta brasileira de fácil acesso; segundo, têm crescido cada vez mais o número de cientistas brasileiros interessados em concentrar suas pesquisas nas riquezas naturais do nosso país; e por último, têm aumentado no mundo inteiro as buscas por novos medicamentos de origem natural.

CONCLUSÃO

Os portadores de vitiligo estão cada vez mais conscientes de sua doença e de que ela possui tratamento. Considerando que a maior parte da população não tem condições de arcar com procedimentos caros, se torna cada vez mais importante o desenvolvimento e aprimoramento de tratamentos acessíveis, como é o caso do uso da mama-cadela. É uma planta bastante acessível no Brasil, de fácil cultivo e que possui uma substância essencial para reverter.

Ainda existem lacunas com relação a melhor forma de extração e quantificação das substâncias contidas na planta. Nos últimos anos, o assunto tem tido mais visibilidade e têm surgido novos estudos e experimentos sobre o tema. Além, disso também estão aparecendo muitas pesquisas e estudos sobre preparações farmacêuticas, melhor forma de análise e controle, a fim de diminuir os custos e despesas e tornar cada vez mais eficaz o tratamento.

O fato é que *Brosimum gaudichaudii* é uma planta em abundância no cerrado brasileiro, e sua composição é riquíssima em furanocumarinas que, se utilizadas da forma correta, são capazes de gerar repigmentação cutânea em portadores de vitiligo. Isso a justifica como uma excelente opção a ser utilizada no tratamento do vitiligo e que os estudos devem continuar aumentando a fim de aprimorar os resultados.

REFERÊNCIAS

- [1] EZZEDINE, Khaled *et al.* **Vitiligo**. Bordeaux: The lancet, v. 386, p. 74-84, 2015.
- [2] VIANA, Elizabete; GEREMIAS, Reginaldo. **A caracterização do vitiligo e o uso de plantas para o seu tratamento**. Criciúma: Revista de Iniciação Científica ediunesc, v. 4, n. 1, 2006.
- [3] CORREIA, K. M. L.; BORLOTI, E. **Convivendo com o vitiligo: uma análise descritiva da realidade vivida pelos portadores**. Guadalajara: Acta Comportamental, v. 21, n. 2, 2013.
- [4] LÓPEZ, E. T. **Epidemiologia do vitiligo e patologias associadas**. Barcelona: Universidade autônoma de Barcelona – Departamento de Medicina, 2010.
- [5] BRUNI, R. *et al.* **Fontes Botânicas, Química, Análise e Atividade Biológica de Furanocoumarinas de Interesse farmacêutico**. Molecules, 2019.
- [6] JACOMASSI, E.; MOSCHETA, I. S.; MACHADO, S. R. **Morfoanatomia e histoquímica de *Brosimum gaudichaudii* Trécul (Moraceae)**. São Paulo: Acta Botanica Brasilica, v. 21, n. 3, 2007.
- [7] MIRANDA, A. R. **Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum gaudichaudii* Trécul em indivíduos adultos portadores de vitiligo**. Goiânia: Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Goiás, 2014.
- [8] POZZETI, G. L. ***Brosimum gaudichaudii* Trécul (Moraceae): da planta ao medicamento**. Araraquara: Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 26, n. 3, 2005.
- [9] MARTINS, F. S. *et al.* **Technical aspects on production of fluid extract from *Brosimum gaudichaudii* Trécul roots**. Pharmacognosy Magazine, Federal University of Goiás, Goiás, 2015.
- [10] MACEDO, M.; FERREIRA, A. F. **Plantas medicinais usadas para tratamentos dermatológicos, em comunidades da Bacia do Alto Paraguai, Mato Grosso**. Revista Brasileira de Farmacognosia. UNIC - Pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Ecologia e Conservação da Biodiversidade da UFMT; Pesquisadora dos Departamentos de Geografia e Agronomia da UNEMAT – Cáceres, 2004.
- [11] SANTANA, M. L. C.; PAULA, E. R.; ROSA, F. M. **Estudo cienciométrico e etnobotânico sobre uma planta medicinal do cerrado mama-cadela (*Brosimum gaudichaudii* Trécul)**. BioFar, v. 7, n. 2, 2012.
- [12] LUZ, L. L.; SANTOS, L. S.; PARTATA, A. K. **Vitiligo e seu tratamento**. Araguaína: Revista Científica do ITPAC, v. 7, n. 3, 2014.
- [13] TAÏEB, Alain; PICARDO, Mauro. **Vitiligo**. Massachussets: The new england journal of medicine, 2009.
- [14] GARCÍA, A. Á.; CARRIL, E. P. U. **Metabolismo secundario de plantas**. Madrid: Reduca (Biología), Série Fisiología Vegetal, 119-145, 2009.
- [15] MEYER, J. M. *et al.* **Metabolismo Secundário**. São Paulo: Botânica no Inverno, 34-40, 2013.
- [16] MELO, D. M. P. **Morfologia e Anatomia do caule e do sistema subterrâneo de *Brosimum gaudichaudii* Tréc. (Moraceae)**. Brasília: Dissertação de Mestrado, Departamento de Botânica do Instituto de Ciências Biológicas - Universidade de Brasília, 2004.
- [17] CUNHA, L. C. *et al.* **Acute toxicity of *Brosimum gaudichaudii* Trécul. root extract in mice: determination of both approximate and median lethal doses**. Brazilian Journal of Pharmacognosy, 2008.

- [18] MARTINS, F. S. **Estudo sistemático da ação melanogênica do extrato de *Brosimum gaudichaudii* Trécul.** Ribeirão Preto: Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, 2016.
- [19] CUNHA, Silvio *et al.* **Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos e sua aplicação na síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona.** Salvador: Química Nova, v. 38, n. 8, 1125-1131, 2015.
- [20] ROCHA, T. C. **Estudo termoanalítico de furanocumarinas de *Brosimum gaudichaudii* Trécul.** Goiânia: Dissertação de Mestrado, Instituto de Química – Universidade Federal de Goiás, 2012.
- [21] PEREIRA, A. V. *et al.* **Propagação vegetativa de *Brosimum gaudichaudii* Tréc. (mama-cadela) por estacas de raízes.** Botucatu: Rev. Bras. Pl. Med., v. 13, n. 2, 151-156, 2011.
- [22] FRACAROLLI, Letícia. **Isolamento, caracterização e avaliação da atividade fotossensibilizadora de cumarinas e furanocumarinas extraídas de espécies de *Citrus*.** Ribeirão Preto: Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, 2015.
- [23] STEINER, Denise *et al.* **VITILIGO.** Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 79, n. 3, 335-371, 2004.
- [24] CONCEIÇÃO, J. L. *et al.* **Caracterização física de frutos e sementes de mama-cadela (*Brosimum gaudichaudii*).** Iporá: Instituto Federal Goiano – Campus Iporá, 2016.
- [25] NOGUEIRA, L. S. C.; ZANCANARO, P. C. Q.; AZAMBUJA, R. D. **Vitiligo e emoções.** Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 84, n. 1, 2009.
- [26] CONFORTO, E. C.; AMARAL, D. C.; SILVA, S. L. **Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos.** Porto Alegre: CBGDP, 2011.
- [27] FARIA, R. A. P. G. *et al.* **Fenologia de *Brosimum gaudichaudii* trécul. (Moraceae) no cerrado de Mato Grosso.** Ciência Florestal, 2015.
- [28] FILHO, O. P. S. *et al.* **Obtainment of pellets using the standardized liquid extract of *Brosimum gaudichaudii* Trécul (Moraceae).** Federal University of Goiás, University of São Paulo, Brazil, 2015.
- [29] MORAIS, M. C. *et al.* **Validation of a photostability indicating method for quantification of furanocoumarins from *Brosimum gaudichaudii* soft extract.** Revista Brasileira de Farmacognosia, 2018.
- [30] QUINTÃO, W. S. C. *et al.* **Microemulsions incorporating *Brosimum gaudichaudii* extracts as a topical treatment for vitiligo: In vitro stimulation of melanocyte migration and pigmentation.** Journal of Molecular Liquids, 2019.
- [31] MARTINS, F. S. *et al.* **Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Characterization of a Topical Photochemotherapy Using *Brosimum gaudichaudii* in C56BL/6 Mice.** Epub 2020.
- [32] MARTINS, F. S. *et al.* **Melanogenic Effect and Toxicity Assessments of Standardized Extract of *Brosimum gaudichaudii*.** Revista Brasileira de Farmacognosia, 2020.
- [33] VENTURA, K. M. M. *et al.* **Revisão de terapias no aumento de resposta da atividade melanocítica para repigmentação cutânea de portadores com vitiligo.** Research, Society and Development, v. 10 n. 11, 2021.