

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

UNICAMP

JORGE, Michelle Pedroza

Faculdade Jaguariúna

FIGUEIREDO, Mariana Cecchetto

UNICAMP

FOGLIO, Mary Ann

UNICAMP

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

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

Introdução:

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

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

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

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

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

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

No âmbito do Sistema de Único de saúde, a fitoterapia foi inserida através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), que contemplando, dentre outros seguimentos, diretrizes e responsabilidades institucionais para implantação/adequação de ações e serviços de plantas medicinais e fitoterapia no Sistema Único de Saúde (Brasil 2006¹).

A aprovação da PNPIC desencadeou o desenvolvimento de políticas, programas e projetos em todas as instâncias governamentais, pela institucionalização dessas práticas no SUS. Na instância federal, destaca-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, regulamentada pelo decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, com diretrizes e ações para toda a cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos. Atualmente essa política é o instrumento norteador para a implantação do uso de plantas medicinal e fitoterápico no sistema de saúde pública do Brasil (Brasil 2006²).

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

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

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

Métodos

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

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

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

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

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

Análise das espécies pré-selecionadas

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

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

Resultados e Discussão

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

A PNPMF trouxe como diretriz, além de outras ações, a elaboração/adequação de marco regulatório e incentivo à pesquisa de plantas medicinais e fitoterápicos priorizando a biodiversidade do país. Sendo assim, foi criada uma lista com espécies vegetais, considerando sua utilização nos serviços de saúde estaduais e municipais, dados etnofarmacológicos, estudos químicos e farmacológicos disponíveis. Com base nesse documento, em 2008, foi elaborada a Relação Nacional de Plantas de Interesse ao SUS (Brasil, 2014³).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nos estudos de eficácia, Freitas *et al.*,(2013) avaliaram que o carvacrol, um composto ativo presente na espécie *Lippia sidoides* apresentou atividade modoradora contra microorganismos *Staphylococcus aureus* e de *Candida albicans* quando associado a outros antimicrobianos. A atividade antimicrobiana contra cepas de *Staphylococcus aureus* também foram observadas nos trabalhos publicados por Castro *et al.*, 2011 e Silva *et al.*, 2010. Gomes de Lima *et al.*, (2013). observaram que o óleo essencial de *Lippia sidoides* foi capaz de impedir a ovoposição de mosquitos fêmeas de *Aedes aegypti*. No estudo realizado por Paula *et al.*, (2011) foi observado que os grânulos compostos por goma de cajueiro, quitosana e óleo essencial de *L. sidoides* foram eficientes para o controle larval desses mosquitos. Veras, *et al.*, (2013) indicam que o timol é o componente responsável pela atividade anti-inflamatória tópica do óleo essencial de *L. sidoides* aguda, mas o uso crônico tem um efeito inflamatório. Albuquerque, *et al.*, (2013) Demonstraram que o extrato da *Lippia sidoides* demonstrou efeito antiaderente, sobre os principais microorganismos responsáveis pela consolidação do biofilme dental. Figueiroa *et al.*,(2012) comprovaram atividade antifúngica do extrato etanólico das folhas de *Lippia sidoides* contra isolados clínicos de espécies de *Candida sp.* Veras *et al.*, (2012) observaram que o óleo essencial de alecrim-pimenta e o seu principal componente timol podem influenciar na atividade de aminoglicosídeos podendo ser usado como adjuvante na terapia contra microorganismos patogênicos do trato respiratório. Farias-Junior, *et al.*, (2012) e Freire *et al.*, (2011) determinaram que o óleo essencial de *L. sidoides* com altos teores de timol e cravacol apresentaram atividade leishmanicida. Souza *et al.*, 2010 observaram a atividade ovicida do extrato hidroalcoólico contra

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

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

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

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

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

Após as análises dos trabalhos publicados, pode-se observar que os estudos de eficácia tiveram como objetivo comprovar o uso popular e o descobrimento de novas aplicações para espécie. Embora dados não clínicos deem indícios para comprovação de seu uso tradicional, as evidências clínicas são necessárias para a avaliação dos efeitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e possíveis reações adversas decorrentes ao uso da espécie de interesse (Brasil, 2014²). A investigação de possíveis mecanismos de ação dos produtos vegetais abre um leque de novas aplicações para estas espécies vegetais. Pode-se citar como exemplo estudo realizado por Monteiro *et al.*, (2012) que ao concluir que fração alcaloínica de *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae) atuava pela via do NO/cGMP/PKG e canais de potássio forneceu subsídios para prever possíveis interações medicamentosas com fármacos utilizados para o tratamento de cardiopatias congestivas ou fármacos utilizados para disfunção erétil, e assim orientar os usuários perante a não associação desta classe de fármacos.

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

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

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

Fatores como, nutrientes do solo, sazonalidade, ciclo circadiano, presença de microrganismos, temperatura, umidade e o genótipo das espécies podem interferir no perfil químico do vegetal (Figueira *et al.*, 2010). Sendo assim, é necessária a padronização de todos esses os requisitos para que seja obtido um produto dentro das especificações estabelecidas (Brasil, 2014²). Em diversos estudos foram observados que a forma de produção de mudas de plantas, o estresse hídrico, a adubação do meio onde será realizado o plantio podem interferir na biomassa do material e, conseqüentemente, no rendimento do processo produtivo (Lenhard, *et al.*, 2013; Quintao Scalon, *et al.*, 2010)). Em estudos realizados com a espécie *A. chica* foi observado que houve diferenças entre o perfil químico entre amostras coletadas em diferentes regiões brasileiras e cultivadas nas mesmas condições demonstrando uma diferença no genótipo dessa espécie (Figueira *et al.*, 2010). Em estudos realizados com a espécie *L. sidooides* foi observado que o período do dia pode influenciar significativamente no teor de óleo essencial (Alvarenga, *et al.* 2012).

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

secagem e conservação do material vegetal, testes de estabilidade, análises quantitativas dos compostos marcadores tanto no derivado vegetal e no produto acabado, validação da metodologia analítica, entre outros fatores. A importância dessas exigências pode ser exemplificada em espécies que apresentam em sua composição compostos instáveis como por Souza, et al. (2013) que verificaram que a secagem do extrato hidroalcoólico de *A. chica* em atmosfera de O₂ reduziu significativamente o teor das antocianinas enquanto o mesmo processo realizado com atmosfera de N₂ não apresentou alterações significativas.

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

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

Conclusão

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7							
4	<i>Kalanchoe pinnata =</i>	1,10	2,8	44	48	-4	19,44
8	<i>Bryophyllum calycinum*</i>						
4		0,80	2,8	50	49	1	6,93
9	<i>Plantago major</i>						
5		0,30	2,4	60	50	10	100,00
0	<i>Orbignya speciosa</i>						
5		0,20	2,4	63	51	12	17,65
1	<i>Tagetes minuta</i>						
5		0,70	2,4	51	52	-1	85,71
2	<i>Vernonia condensata</i>						
5		1,10	2,2	45	53	-8	27,50
3	<i>Tabebuia avellanedeae</i>						
5		0,30	2	58	54	4	35,71
4	<i>Jatropha gossypifolia</i>						
5		0,20	2	62	55	7	14,49
5	<i>Malva sylvestris</i>						
5		0,60	1,8	53	56	-3	16,67
6	<i>Alpina sp</i>						
5		1,00	1,6	46	57	-11	61,54
7	<i>Costus sp</i>						
5		0,30	1,6	59	58	1	8,89
8	<i>Mentha pulegium</i>						
5		0,00	1,6	70	59	11	22,22
9	<i>Petroselinum sativum</i>						
6		0,70	1,4	52	60	-8	87,50
0	<i>Vernonia sp</i>						
6		0,10	1	65	61	4	38,46
1	<i>Justicia pectoralis</i>						
6	<i>Solidago microglossa</i>	0,30	1	61	62	-1	100,00

2							
6							
3	<i>Artemisia absinthium</i>	0,60	0,8	54	63	-9	2,74
6							
4	<i>Equisetum arvense</i>	0,40	0,8	57	64	-7	2,53
6							
5	<i>Salix alba</i>	0,10	0,6	67	65	2	2,10
6							
6	<i>Harpagophytum procumbens</i>	0,50	0,4	55	66	-11	2,35
6							
7	<i>Portulaca pilosa</i>	0,00	0,4	71	67	4	20,00
6							
8	<i>Eleutherine plicata</i>	0,00	0,2	68	68	0	33,33
6							
9	<i>Rhamnus purshiana</i>	0,10	0,2	66	69	-3	25,00
7							
0	<i>Dalbergia subcymosa</i>	0,10	0	64	70	-6	#DIV/0!
7							
1	<i>Lamium album</i>	0,00	0	69	71	-2	#DIV/0!

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

Referências Bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BRASIL¹. Ministério da Saúde. Portaria 971 de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. 2006.

BRASIL². Presidência da República. Decreto 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. 2006.

BRASIL¹. ANVISA. RDC 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2014.

BRASIL². ANVISA. IN 04 de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. 2014.

BRASIL³, **Plantas de Interesse ao SUS**, Brasília: Ministério da Saúde **2014**.
Acesso: 24 out 2014. Disponível em:
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/465-sctie-raiz/daf-raiz/ceaf-sctie/fitoterapicos-cgafb/l1-fitoterapicos/12552-plantas-de-interesse-ao-sus>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anexo

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

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