



**NATHIELI TAMIRES HOLLUPI**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DO POTENCIAL  
ANTIOXIDANTE DE DROGAS VEGETAIS  
COMERCIALIZADAS PARA O TRATAMENTO DO  
DIABETES**

**LAVRAS – MG**

**2020**

**NATHIELI TAMIRES HOLLUPI**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE DROGAS  
VEGETAIS COMERCIALIZADAS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Plantas Mediciniais, Aromáticas e Condimentares para obtenção do título de Mestre.

Profa. Dra. Aline Carvalho Pereira  
Orientadora

Profa. Dra. Suzan Kelly Vilela Bertolucci  
Coorientador

**LAVRAS - MG  
2020**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Hollupi, Nathieli Tamires.

Avaliação da qualidade e do potencial antioxidante de drogas  
vegetais comercializadas para o tratamento do diabetes / Nathieli  
Tamires Hollupi. - 2019.

110 p. : il.

Orientador(a): Aline Carvalho Pereira.

Coorientador(a): Suzan Kelly Vilela Bertolucci.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2019.

Bibliografia.

1. Antioxidantes. 2. Diabetes. 3. Qualidade. I. Pereira, Aline  
Carvalho. II. Vilela Bertolucci, Suzan Kelly. III. Título.

**NATHIELI TAMIRES HOLLUPI**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE DROGAS  
VEGETAIS COMERCIALIZADAS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES**

**EVALUATION OF QUALITY AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF HERBAL  
DRUGS COMMERCIALIZED FOR THE TREATMENT OF DIABETES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 28 de junho de 2019.

Dra. Aline Carvalho Pereira (Presidente) - UFLA

Dra. Suzan Kelly Vilela Bertolucci - UFLA

Dra. Ana Hortência Fonseca Castro - UFSJ

Profa. Dra. Aline Carvalho Pereira  
Orientadora

Profa. Dra. Suzan Kelly Vilela Bertolucci  
Coorientador

**LAVRAS - MG  
2020**

*Dedico,*

*Aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio e amor incondicional;  
E a todos que contribuíram para a concretização desse trabalho.*

## **Agradecimentos**

A Deus por me conceder a força para superar todos os obstáculos.

A Universidade Federal de Lavras (UFLA), ao Departamento de Agricultura (DAG) e ao Programa de Pós-graduação em Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares pela oportunidade concedida para a realização do mestrado.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

A professora Dra. Aline Pereira Carvalho, pela orientação, pela paciência em todos os momentos, pela dedicação e por ser um exemplo de profissional e educadora.

A professora Dra. Suzan Kelly Vilela Bertolucci pela orientação, pela disponibilidade e compreensão em todos os momentos de dúvidas e, principalmente, pelo acolhimento em seu laboratório, onde foi possível realizar e concluir toda pesquisa.

Ao professor Dr. Smail Aazza pelo auxílio e orientação no início do projeto de pesquisa, principalmente nos ensaios de antioxidantes.

Ao professor Dr. José Eduardo Brasil Pereira Pinto pela confiança e oportunidade.

A equipe técnica do Horto de Plantas Medicinais (Dico, Paulo e Giulia) por todo ensino e orientação.

A equipe técnica do Laboratório de Fitoquímica do Horto de Plantas Medicinais (Annete de Jesus Boari Lima) pela orientação e auxílio.

A secretária do Programa de Pós-graduação em Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares Ana Luiza Rufini Pinto pela disponibilidade.

A minha amiga Ludmila Caproni Moraes pelas inúmeras vezes que se disponibilizou para me auxiliar e ensinar.

Aos meus amigos e colegas de laboratório Thainá de Oliveira, Raíssa Couteiro, Sâmia Torres, Vytória Piscitelli Cavalcante, Adriana Duarte, Natalia Jubram, Érica Marques, Juliana Pace Salimena, Bruna, Bárbara Figueira, Carol, Nelma, Fernanda e a todos os meus colegas de curso.

Ao meu amigo Felipe Batistella Filho pelo carinho e amizade.

Aos meus pais por apoiarem minhas escolhas, por acreditarem na minha capacidade e por serem exemplos de dedicação e perseverança.

Ao meu irmão pelo apoio nos momentos difíceis, pelas conversas, pelo carinho e amizade.

## RESUMO GERAL

Compostos fenólicos são fitoquímicos que apresentam atividade antioxidante e estão presentes em plantas medicinais, por esse motivo, estas são indicadas como uma alternativa para o tratamento e prevenção de diversas doenças relacionadas com o estresse oxidativo. Entretanto, a maioria das espécies de plantas medicinais utilizadas pela população e disponíveis comercialmente, não apresentam comprovação de eficácia, segurança e qualidade. Nesse contexto, objetivou-se realizar uma análise comparativa da capacidade antioxidante e dos teores de compostos fenólicos de amostras de referência e comerciais, assim como analisar embalagens, rótulos, características organolépticas e teor de material estranho de drogas vegetais comercializadas para tratar diabetes. A partir de um levantamento no comércio local e na literatura especializada foram selecionadas as plantas mais citadas. Então, amostras comerciais de drogas vegetais de cana-de-velho, cavalinha, chapéu-de-couro, estévia, jambolão, pata-de-vaca e sálvia, foram adquiridas em farmácias e lojas de produtos naturais. Amostras de referência destas espécies foram herborizadas e suas exsiccatas preparadas e depositadas em herbário. Foram preparados extratos aquosos a 5% para a quantificação de compostos fenólicos (fenóis totais e flavonoides totais) e avaliação da capacidade antioxidante pelos ensaios de capacidade antioxidante total (CAT) e capacidade de absorção de radicais oxigenados (ORAC). As amostras de referência de canela-de-velho e estévia e as amostras comerciais: 2 (canela-de-velho); 29, 30, 31 e 32 (estévia); 9 (chapéu-de-couro); 18 (pata-de-vaca); 23 e 27 (sálvia) foram as que apresentaram os melhores resultados para os teores de compostos fenólicos e atividade antioxidante. De modo geral, as amostras comerciais de uma mesma espécie apresentaram grande variação nos teores de compostos fenólicos e atividade antioxidante. As amostras de referência comparadas às amostras comerciais apresentaram grande variação para todas as variáveis estudadas. Os resultados indicam a baixa qualidade das amostras comerciais, com ausência de padronização nos processos da cadeia produtiva, resultando em diferentes teores de compostos fenólicos e diferenças significativas na atividade antioxidante. Amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca, espécies que constam da lista do RENISUS, tiveram suas embalagens e rótulos analisados com base na RDC nº 26/2014 e na RDC nº 66/2014. Os protocolos descritos na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira foram utilizados para a determinação de matéria estranha e para elaboração do questionário de avaliação da análise organoléptica. Nenhuma amostra apresentou conformidade em relação às informações técnicas exigidas para as embalagens, e 69,23% das amostras foram reprovadas quanto ao exame visual e ao odor. Apenas a amostra J1 (jambolão) estava dentro do limite de 2% m/m de matéria estranha, como preconizado pela Farmacopeia. As amostras analisadas apresentam baixa qualidade e estão em desacordo com as exigências da 5ª edição da Farmacopeia e da legislação atual para drogas vegetais, sendo vendidas na categoria de alimentos. Os dados obtidos indicam que as legislações de controle de qualidade requeridas para chás medicinais não são cumpridas, comprometendo a qualidade dos produtos e colocando em risco a saúde do consumidor.

**Palavras-chave:** Compostos fenólicos. Atividade antioxidante. Qualidade. Drogas vegetais.

## ABSTRACT

Phenolic compounds are phytochemicals that have antioxidant activity and are present in medicinal plants. For this reason, they are indicated as an alternative for the treatment and prevention of several diseases related to oxidative stress. However, most species of medicinal plants used by the population and commercially available do not have proof of effectiveness, safety and quality. Therefore, the objective of this study was to carry out a comparative analysis of the antioxidant capacity and the levels of phenolic compounds in reference and commercial samples, as well as the analysis of the packages, labels, organoleptic characteristics and foreign material content of herbal drugs marketed to treat diabetes. Based on a survey conducted on the local businesses and specialized literature, the most cited plants were selected for this study. Then, commercial samples of herbal drugs of “canela-de-velho”, “cavalinha”, “chapéu-de-couro”, “estévia”, “jambolão”, “pata-de-vaca” and “sálvia” were acquired in pharmacies and natural products stores. Reference samples of these species were herborized and their exsiccates were prepared and deposited in a herbarium. Aqueous extracts were prepared at 5% for the quantification of phenolic compounds (total phenols and total flavonoids) and for the evaluation of antioxidant capacity by total antioxidant capacity assay (CAT) and Oxygen Radical Absorbance Capacity assay (ORAC). The reference samples of “canela-de-velho” and “estévia”, and the commercial samples: 2 (“canela-de-velho”); 29, 30, 31 and 32 (“estévia”); 9 (“chapéu-de-couro”); 18 (“pata-de-vaca”); 23 e 27 (“sálvia”) showed the best results for phenolic compounds content and antioxidant activity. In general, commercial samples of one same species showed great variation in the contents of phenolic compounds and antioxidant activity. The reference samples compared to the commercial samples showed great variation for all variables studied. The results indicate the low quality of commercial samples, with no standardization in the processes of the production chain, resulting in different levels of phenolic compounds and significant differences in antioxidant activity. Commercial samples of “cavalinha”, “jambolão” and “pata-de-vaca”, species on the RENISUS list, had their packaging and labels analyzed based on (RDC nº 26/2014 and RDC nº 66/2014). The protocols described in the 5<sup>th</sup> edition of the Brazilian Pharmacopoeia were used for the determination of foreign material and for the elaboration of a sensory evaluation questionnaire. No studied sample showed compliance with the technical information required for the packaging. Furthermore, 69.23% of the samples failed the visual examination and the odor evaluation. Only the sample J1 (“jambolão”) was within the limit of 2% w/w of foreign material, as recommended by the Pharmacopoeia. The analyzed samples have low quality and are in disagreement with the requirements of the 5<sup>th</sup> edition of the Pharmacopoeia and the current legislation for herbal drugs, being sold in the food category. The data indicate that the quality control required for medicinal herbal teas are not accomplished as established in the law, compromising the quality of the products and putting the health of the consumers at risk.

**Keywords:** Phenolic compounds. Antioxidant activity. Quality. Herbal drugs

## LISTA DE QUADROS

### PRIMEIRA PARTE

Quadro 1	Compostos com atividade antioxidante. ....	21
----------	--	----

## LISTA DE FIGURAS

### PRIMEIRA PARTE

Figura 1	Classificação dos compostos fenólicos. ....	22
Figura 2	Estrutura dos flavonoides. ....	23
Figura 3	Imagens das espécies estudadas. ....	32

### SEGUNDA PARTE –ARTIGOS

#### ARTIGO 1

Figura 1	Análise de componentes principais (PCA) para os teores de fenóis totais e flavonoides totais e da atividade antioxidante pelos ensaios CAT e ORAC das amostras de referência.....	71
Figura 2	Análise de componentes principais (PCA) do teor de fenóis totais, flavonoides totais e da atividade antioxidante pelos ensaios CAT e ORAC em amostras comerciais. ....	72

#### ARTIGO 2

Figura 1	Aprovação pelos avaliadores (%) de amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca.....	97
Figura 2	Presença de material estranho (%) em amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca. ....	98
Figura 3	Imagens de materiais estranhos das amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca.....	100

## LISTA DE TABELAS

### SEGUNDA PARTE

#### ARTIGO 1

Tabela 1	Identificação e origem das amostras de Referência.....	66
Tabela 2	Relação de amostras comerciais adquiridas por nome popular.....	67
Tabela 3	Quantificação (fenóis e flavonoides) e atividade antioxidante (CAT e ORAC) das amostras analisadas.....	74

#### ARTIGO 2

Tabela 1	Lista das amostras comerciais avaliadas.....	87
Tabela 2	Características exigidas para a embalagem pela RDC nº 26/2014 apresentadas em 13 amostras comerciais analisadas. ....	89
Tabela 3	Informações da embalagem primária e/ou secundária exigidas pela RDC nº 26/2014 apresentadas em 13 amostras comerciais analisadas. ....	90
Tabela 4	Exame visual e odor de amostras comerciais de cavalinha e jambolão.....	94
Tabela 5	Exame visual e odor de amostras comerciais de pata-de-vaca.....	95
Tabela 6	Tipos de material estranho em amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca .....	99

## SUMÁRIO

<b>PRIMEIRA PARTE</b>	
1	INTRODUÇÃO ..... 13
2	REFERENCIAL TEÓRICO ..... 15
2.1	Diabetes ..... 15
2.1.1	Fisiopatologia da diabetes e suas complicações..... 15
2.1.2	Diabetes e o estresse oxidativo ..... 17
2.2	Radicais livres e antioxidantes..... 19
2.2.1	Compostos fenólicos ..... 21
2.2.2	Compostos fenólicos: propriedades antioxidantes e antidiabéticas ..... 23
2.3	Plantas medicinais e o metabolismo secundário ..... 24
2.4	Qualidade e legislação de plantas medicinais ..... 26
2.5	Plantas medicinais indicadas para diabetes..... 31
2.5.1	Espécies estudadas ..... 32
2.5.1.1	Gênero <i>Miconia</i> : Canela-de-velho ..... 33
2.5.1.2	Gênero <i>Equisetum</i> : Cavalinha..... 34
2.5.1.3	Gênero <i>Echinodorus</i> : Chapéu-de-couro ..... 35
2.5.1.4	Gênero <i>Syzygium</i> : Jambolão ..... 37
2.5.1.5	Gênero <i>Bauhinia</i> : Pata-de-vaca..... 38
2.5.1.6	Gênero <i>Salvia</i> : Sálvia ..... 40
2.5.1.7	Gênero <i>Stevia</i> : Estévia..... 42
	REFERÊNCIAS ..... 44
<b>SEGUNDA PARTE – ARTIGOS..... 61</b>	
<b>ARTIGO 1..... 61</b>	
<b>ESTUDO COMPARATIVO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE AMOSTRAS COMERCIAIS DE PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NO CONTROLE DA DIABETES ..... 61</b>	
1	INTRODUÇÃO ..... 64
2	MATERIAL E MÉTODOS ..... 66
2.1	Material vegetal..... 66
2.2	Obtenção e preparo das amostras ..... 68
2.3	Determinação de compostos fenólicos totais (CFT) ..... 68

2.4	Quantificação de flavonoides (flavonas e flavonóis totais).....	68
2.5	Atividade Antioxidante.....	69
2.5.1	Capacidade antioxidante total (CAT).....	69
2.5.2	Capacidade de absorção de radicais oxigenados (ORAC).....	69
2.6	Análise estatística.....	70
3	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	70
3.1	Potencial antioxidante e quantificação de compostos fenólicos em amostras de referência.....	70
3.2	Potencial antioxidante e quantificação de compostos em amostras comerciais .....	72
3.3	Comparação entre amostras comerciais e amostras de referência .....	73
4	<b>CONCLUSÃO</b> .....	76
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	77
	<b>ARTIGO 2</b> .....	82
	<b>ANÁLISE DE EMBALAGENS, DE CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS E DA PUREZA DE DROGAS VEGETAIS COMERCIALIZADAS PARA DIABETES</b> .....	82
1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	85
2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	86
2.1	Material vegetal.....	86
2.2	Análise de embalagens e rótulos .....	87
2.3	Exame visual e odor .....	88
2.4	Determinação de material estranho .....	88
3	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	88
3.1	Análise de embalagens e rótulos .....	88
3.2	Exame visual e odor .....	93
3.3	Determinação de material estranho .....	97
4	<b>CONCLUSÃO</b> .....	102
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	102
	<b>ANEXO A</b> .....	106
	<b>ANEXO B</b> .....	107
	<b>ANEXO C</b> .....	108
	<b>ANEXO D</b> .....	110

## **PRIMEIRA PARTE**

### **1 INTRODUÇÃO**

Diabetes Mellitus é uma doença de etiologia múltipla caracterizada pela hiperglicemia que é ocasionada por defeitos na secreção de insulina e/ou na sua incapacidade de ação (WORLD HEALTH ORGANIZATION -WHO, 1999). No Brasil, estima-se que mais de 13 milhões de pessoas sejam portadoras da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017), e que as mesmas possam vir a desenvolver diversas complicações da diabetes.

Pesquisas têm relacionado o estresse oxidativo ao desenvolvimento da diabetes e de complicações da diabetes, demonstrando que pacientes diabéticos apresentam aumento na produção de radicais livres e diminuição do potencial antioxidante (BARBOSA et al., 2010; RAHIMI et al., 2005). Como mecanismo de proteção ao estresse oxidativo o organismo possui um sistema de defesa antioxidante, que é capaz de reduzir a produção e/ou eliminar os radicais livres mantendo o equilíbrio. O sistema de defesa antioxidante pode ser enzimático e não enzimático, sendo constituído de compostos endógenos e exógenos. Antioxidantes exógenos estão presentes em alimentos e em suplementos nutricionais e podem ser classificados como naturais ou sintéticos (VIJAY; VIMUKTA, 2014; WHAYNE; SAHA; MUKHERJEE, 2016).

O interesse no estudo de antioxidantes naturais, como os fitoquímicos provenientes do metabolismo secundário de plantas, aumentou nos últimos anos (YEUNG et al., 2019). A maioria dos fitoquímicos com atividade antioxidante encontrados na natureza são compostos fenólicos. Os compostos fenólicos podem ser encontrados em plantas medicinais, juntamente com outros fitoquímicos que também apresentam atividade antioxidante. Portanto, as plantas medicinais podem desempenhar importante papel na prevenção e no tratamento de doenças causadas pelo estresse oxidativo (BOROSKI et al., 2015; ZHANG et al., 2015). Além disso, plantas medicinais também apresentam compostos fitoquímicos com atividade antidiabética. Por esse motivo, são consideradas potenciais agentes terapêuticos na prevenção e tratamento da diabetes e de complicações da diabetes, tendo em vista que muitos autores sugerem que o manejo da doença deve ter como alvos terapêuticos a hiperglicemia e o estresse oxidativo (EREJUWA, 2012; ROCHA et al., 2006).

Atualmente, a busca por um estilo de vida saudável e de tratamentos alternativos para diversas doenças levou a um aumento da procura de plantas medicinais, produtos naturais e saudáveis, os quais estão disponíveis em farmácias, supermercados e estabelecimentos de venda de produtos naturais (MELO et al., 2007). Nesse contexto, também aumentou o número de

produtos disponíveis no mercado que são comercializados e usados com indicações terapêuticas pela população e que apresentam baixa qualidade, evidenciando a ausência da aplicação de parâmetros e critérios de controle de qualidade em produtos à base de plantas.

No Brasil, os produtos à base de plantas são registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por categorias, que incluem drogas vegetais, extratos vegetais, dentre outras. Além disso, esses produtos podem ser enquadrados em diferentes classes de acordo com a legislação brasileira, podendo ser considerados como produtos farmacêuticos ou alimentícios. Portanto, é necessário o esclarecimento e conhecimento das categorias de produtos à base de plantas disponíveis no mercado, bem como dos impactos legais sobre cada categoria, visando que os mesmos sejam enquadrados corretamente perante a legislação brasileira (CARVALHO et al., 2012; LIMA; GOMES, 2014).

Tendo em vista que a população tem acesso fácil a produtos à base de plantas que apresentam indevidamente indicações terapêuticas e que não possuem comprovação científica. É importante identificar quais são esses produtos e avaliar sua qualidade, pois os mesmos podem ser prejudiciais à saúde da população.

Nesse contexto, o presente trabalho objetivou comparar o potencial antioxidante de amostras comerciais e de referências de plantas medicinais indicadas para tratar diabetes e avaliar a qualidade dessas amostras a partir de parâmetros físico-químicos de qualidade.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Diabetes**

Diabetes Mellitus é uma doença de etiologia múltipla, promovida por fatores genéticos e ambientais, que resulta de vários distúrbios metabólicos apresentando como característica comum a hiperglicemia, ocasionada por defeitos na secreção de insulina e/ou na sua incapacidade de ação (WHO, 1999). A maioria dos casos de diabetes se enquadra em duas categorias, classificadas como Diabetes tipo 1 e Diabetes tipo 2 (WHO, 2016). De acordo com as estimativas em 2030 haverá 439 milhões de pessoas no mundo com diabetes, sendo 90% dos casos do tipo 2 (MCNAUGHTON, 2013; SHAW; SICREE; ZIMMET; 2010). Estima-se que no Brasil há mais de 13 milhões de pessoas com a doença, o que representa cerca de 6,9% da população (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O aumento no número de pacientes portadores de diabetes representa um grave problema de saúde pública, devido aos gastos com tratamentos hospitalares, ambulatoriais e com a aquisição de medicamentos. No Brasil, os gastos com medicamentos para diabetes apresentaram aumento de 190% no período de 2006 a 2013, principalmente devido a aquisição de novas classes de medicamentos e também devido ao aumento na prevalência. Esses gastos provocam perdas econômicas para os sistemas de saúde público e privado, para os pacientes, familiares e para as economias nacionais, sobretudo nos países de baixa e média renda. Os custos da diabetes, assim como seu impacto no mercado de trabalho, aumentam com o tempo e com a gravidade da doença, indicando a importância dos investimentos iniciais em prevenção e manejo (LUZ et al., 2017; SEURING; ARCHANGELIDI; SUHRCKE, 2015; WHO, 2016).

#### **2.1.1 Fisiopatologia da diabetes e suas complicações**

Diabetes é caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue e insuficiência na produção ou ação de insulina. A insulina é um hormônio sintetizado e secretado pelas células  $\beta$  do pâncreas em resposta a vários estímulos, sendo o principal a concentração plasmática de glicose (JOSHI; PARIKH; DAS, 2007). Em condições normais, sempre que os níveis de glicose no sangue aumentam a insulina é secretada resultando em aumento do transporte, biotransformação e armazenamento no músculo e tecido adiposo. Além disso, a insulina também inibe a secreção de glucagon e reduz a concentração de ácidos graxos séricos, o que leva a um declínio na produção de glicose no fígado (POWERS; D'ALESSIO, 2012).

Quando a produção de insulina é insuficiente ou no caso de resistência à insulina, a absorção tecidual de glicose é reduzida resultando em hipoglicemia intracelular e hiperglicemia extracelular. A hipoglicemia intracelular promove a quebra das gorduras causando cetoacidose diabética e diminui a síntese proteica e de gamaglobulinas, causando caquexia, polifagia e comprometimento da cicatrização. A hiperglicemia extracelular leva ao coma hiperglicêmico e à diurese osmótica (ULLAH; KHAN; KHAN, 2016). Além da hiperglicemia, existem vários outros fatores que desempenham um papel importante na patogênese da diabetes, como a hiperlipidemia e o estresse oxidativo, que levam a um alto risco de complicações tanto na diabetes de tipo 1 quanto no tipo 2 (KANGRALKAR; PATIL; BANDIVADEKAR, 2010).

No caso da Diabetes tipo 1 têm-se a destruição de células  $\beta$  do pâncreas mediadas por processos autoimunes e outros processos ainda pouco esclarecidos, que impedem o desenvolvimento de ações preventivas. É caracterizada por uma deficiência total ou parcial na produção de insulina no organismo. Seus principais sintomas são: urina excessiva, sede, fome, perda de peso, mudanças na visão e fadiga (POWERS; D'ALESSIO, 2012; WHO, 2016).

A Diabetes tipo 2 frequentemente tem início com um estado de resistência à insulina, provocado pelo aumento da idade e do peso, em que os tecidos se tornam refratários à sua ação e necessitam de níveis elevados para responder adequadamente. No desenvolvimento da doença, a hiperglicemia persistente causa glicotoxicidade, aumento do estresse oxidativo e lipotoxicidade, que leva à hiperinsulinemia e pode resultar na falência de células  $\beta$  e redução na produção de insulina. A resistência à insulina pode ser desencadeada pelo acúmulo ectópico de lipídios no fígado e nos músculos, por processos inflamatórios induzidos pela obesidade e pela diabetes gestacional. Seus sintomas podem ser semelhantes ao do tipo 1, porém menos aparentes ou ausentes no início, sendo a doença assintomática por muitos anos (GUILLAUSSEAU et al., 2008; SHU; SHOELSON, 2014; WHO, 2016).

As complicações da diabetes podem ser categorizadas como, complicações agudas metabólicas que são de curta duração (hipoglicemia, cetoacidose e coma) e complicações tardias sistêmicas que são crônicas e de longo prazo (ULLAH; KHAN; KHAN, 2016). Complicações de longo prazo incluem nefropatia que pode levar à insuficiência renal, neuropatia periférica com risco de úlceras e amputações nos pés e neuropatia autonômica. Observa-se também, aumento na incidência de doença aterosclerótica cardiovascular, periférica arterial, cerebrovascular, hipertensão e anormalidades do metabolismo das lipoproteínas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). Em indivíduos diabéticos que sofrem com essas complicações, tem sido observado aumento de indicadores de estresse oxidativo,

sugerindo que o aumento da produção dos radicais livres e o estresse oxidativo possui relação com o desenvolvimento de complicações da diabetes (RAHIMI et al., 2005).

### **2.1.2 Diabetes e o estresse oxidativo**

Diabetes está associada a um aumento na formação de radicais livres e diminuição do potencial antioxidante, onde o equilíbrio entre a formação de radicais e a proteção contra eles encontra-se perturbado, o que leva ao estresse oxidativo (BARBOSA et al., 2010; RAHIMI et al., 2005). Em condições fisiológicas, o corpo é protegido do aumento de radicais livres por um sistema de defesa antioxidante exógeno e endógeno, através de vias enzimáticas e não enzimáticas, que incluem enzimas que catalisam diretamente a remoção dos radicais livres das células (DINIZ VILELA et al., 2016; KANGRALKAR; PATIL; BANDIVADEKAR, 2010; MATOUGH et al., 2012).

O estresse oxidativo é um estado de desequilíbrio, em que a célula apresenta altos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), sendo presentes principalmente as que são consideradas subprodutos provenientes do metabolismo aeróbio (MOLDOGAZIEVA et al., 2018; VINCENT et al., 2004). No entanto, existem múltiplas fontes de produção que podem ser tanto de origem mitocondrial como de origem não mitocondrial (ROLO; PALMEIRA, 2006). De acordo com Erejuwa (2012), as principais fontes de EROs na diabetes são: o sistema de defesa antioxidante prejudicado, o aumento da atividade de enzimas geradoras de EROs, a resistência e a deficiência de insulina que leva à hiperglicemia, níveis elevados de LDL e colesterol, o envelhecimento, a menopausa, a dieta e o estilo de vida sedentário, dentre outras.

Na diabetes, níveis elevados de EROs, bem como de outras espécies reativas têm sido associados à peroxidação lipídica, glicação não enzimática de proteínas e oxidação da glicose. Em conjunto com o declínio nos mecanismos de defesa antioxidantes os níveis elevados de radicais livres podem levar a danos de organelas e enzimas celulares e ao desenvolvimento de resistência à insulina (MARITIM; SANDERS; WATKINS III, 2003; RAHIMI et al., 2005).

Um fator importante na geração de EROs é a hiperglicemia que juntamente com outros fatores da diabetes prejudica o sistema de defesa antioxidante resultando no estresse oxidativo e no aumento da oxidação de lipídios e proteínas. Ocorrem danos na cadeia respiratória mitocondrial e aumento da expressão e ativação da enzima NOX (NADPH oxidase), que tende a aumentar a geração de EROs. A oxidação dos lipídeos na diabetes leva à formação de placas ateroscleróticas devido a ligação do LDL oxidado aos receptores de eliminação dos macrófagos,

resultando na aterosclerose, uma das complicações vasculares mais comuns no diabetes (BAJAJ; KHAN, 2012; EREJUWA, 2012; SHEN, 2010).

Na hiperglicemia o estresse oxidativo pode ser induzido por mecanismos moleculares, através de vias múltiplas, dentre as quais podem ser citadas: a via do poliol, onde a glicose pode ser desviada para sorbitol e frutose; via das hexosaminas; aumento da transcrição de genes; ativação da proteína quinase C (PKC) e ativação de vias de sinalização intracelular; aumento da síntese de produtos finais de glicação avançada (AGEs); auto-oxidação da glicose (KARUNAKARAN; PARK, 2013; ROLO; PALMEIRA, 2006; SINGH et al., 2009).

A ativação da via dos AGEs e sua síntese sob condições hiperglicêmicas é um fator importante na produção de radicais livres (BROWNLEE, 2005). Os AGEs constituem-se em uma classe de moléculas heterogêneas formadas a partir de reações aminocarbonilo de natureza não-enzimática, que modificam de maneira irreversível as propriedades químicas e funcionais de estruturas biológicas (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008). Sua formação torna proteínas disfuncionais e afeta a função extracelular e intracelular (NEDIĆ et al., 2013). Proteínas intracelulares modificadas danificam as células, enquanto a modificação de proteínas extracelulares perturba a sinalização entre a matriz e outras células. Os AGEs também modificam proteínas do sangue fazendo com que se liguem aos receptores dos AGEs em diversos tecidos, aumentando a produção de fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias e EROs. De maneira geral, AGEs alteram a expressão gênica, as vias de sinalização e a funcionalidade das proteínas, o que leva a perturbações de células e tecidos normais, bem como de sua morfologia e função (BROWNLEE, 2001, 2005).

Dentre os diversos tipos celulares prejudicados pelo estresse oxidativo destacam-se as células  $\beta$ -pancreáticas responsáveis pela liberação de insulina. Nesse tipo celular, em condições fisiológicas, as EROs servem como segundos mensageiros que facilitam a transdução de sinal e a expressão gênica. Entretanto, em condições patológicas o estresse oxidativo leva a danos no tecido e à morte destas células. Os danos ocorrem principalmente nesse tipo celular, pois as células  $\beta$ -pancreáticas são mais vulneráveis ao estresse oxidativo quando comparadas a outros tipos de células, devido ao fato de apresentarem menor quantidade de enzimas antioxidantes (KARUNAKARAN; PARK, 2013).

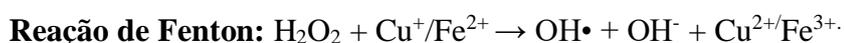
Inúmeras pesquisas abordam o estresse oxidativo na diabetes ocasionado pelo aumento de EROs e sua relação com as diversas complicações da diabetes, como: nefropatia, retinopatia e aterosclerose. Nesse sentido, têm-se sugerido que o manejo da doença vise como potenciais alvos terapêuticos a hiperglicemia e o estresse oxidativo, buscando promover a redução da produção de EROs e a melhora do controle glicêmico, juntamente com a eliminação de radicais

livres. Nesse contexto, muitos antioxidantes têm efeito hipoglicemiante e podem auxiliar no controle glicêmico, bem como melhorar o estresse oxidativo em tecidos e órgãos que desempenham atividades importantes na homeostase da glicose (EREJUWA, 2012).

## 2.2 Radicais livres e antioxidantes

Radicaís livres são espécies químicas (átomos ou moléculas) altamente reativas que possuem elétrons desemparelhados em sua órbita externa e são formados por reações de óxido-redução (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; RILEY, 1994). São denominados de “espécies reativas” de acordo com o metabolismo do qual derivam, sendo classificados como espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies reativas de nitrogênio (ENRs) e espécies reativas de enxofre (EREs), dentre outras espécies consideradas reativas e não reativas, capazes de reagir com moléculas ao seu redor. As principais EROs presentes nas células são: o íon superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidroxila ( $OH^{\bullet}$ ) e peroxila ( $RO_2^{\bullet}$ ). E as principais ENRs, incluem os radicais livres peroxinitrito ( $ONOO^{\bullet}$ ) e óxido nítrico ( $NO_2^{\bullet}$ ). Em relação às espécies não radicais têm-se o óxido nítrico ( $N_2O$ ) e o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; MATHEW; TIWARI; JATAWA, 2011; MOLDOGAZIEVA et al., 2018).

Dentre todas as EROs, a hidroxila ( $OH^{\bullet}$ ) é o radical capaz de causar mais danos aos sistemas biológicos, devido à forte reatividade com outras biomoléculas. Ela é formada a partir de peróxido de hidrogênio em uma reação catalisada por íons metálicos ( $Fe_2$  ou  $Cu$ ), frequentemente ligados em complexos a diferentes proteínas ou outros tipos de moléculas. Essa reação é conhecida como reação de Fenton (NORDBERG; ARNÉR, 2001):



Outros tipos de reações ocorrem no organismo e levam a formação de diversos tipos de radicais livres, os quais podem ser gerados por fontes endógenas (enzimáticas e não enzimáticas) ou exógenas. Diferentes enzimas endógenas podem formar radicais livres em concentrações fisiológicas: NADPH-oxidase, xantina oxidase, cicloxigenases, lipoxigenases, óxido nítrico sintases, além das envolvidas na cadeia respiratória, na fagocitose, na síntese de prostaglandinas e no sistema do citocromo P450. Enquanto que as reações não enzimáticas incluem, por exemplo, a fosforilação oxidativa que ocorre nas mitocôndrias durante a respiração celular (CAI; HARRISON, 2000; GÖRLACH et al., 2015; PHAM-HUY; HE; PHAM-HUY, 2008; SHEN, 2010). As fontes exógenas penetram o corpo por diferentes vias, sendo

decompostas ou metabolizadas em radicais livres, são exemplos de fontes exógenas a poluição (água, ar, etc.), o fumo, o álcool, os metais pesados ou de transição, as drogas, a alimentação e a radiação (PHAM-HUY; HE; PHAM-HUY, 2008; MATHEW; TIWARI; JATAWA, 2011).

Nos organismos, os radicais livres podem ser benéficos ou prejudiciais. Os efeitos benéficos das EROs/ERNs incluem funções fisiológicas que envolvem respostas celulares na defesa contra agentes infecciosos, nas vias de sinalização e no crescimento e proliferação celular. Além disso, estudos têm demonstrado a capacidade das EROs de induzir a senescência e apoptose de células cancerígenas, o que indica que níveis moderados de EROs/ERNs são vitais para a saúde (DI MEO et al., 2016; PHAM-HUY; HE; PHAM-HUY, 2008; VALKO et al., 2006, 2007). No entanto, a liberação de espécies reativas em excesso resulta em dano celular, mutação genética, deficiência e/ou falência de órgãos e no desenvolvimento de doenças crônicas (MATHEW; TIWARI; JATAWA, 2011).

O desequilíbrio entre a eliminação e a produção dos radicais livres, denominado estresse oxidativo, tem sido amplamente pesquisado e discutido. A importância benéfica ou não da produção desses radicais para o organismo e a classificação do nível desse estresse, dependem de fatores que ainda não foram totalmente esclarecidos. Dentre os sistemas capazes de reduzir a produção e/ou eliminar os radicais livres mantendo o equilíbrio, destaca-se o sistema antioxidante, que na condição de estresse oxidativo encontra-se deficiente devido ao declínio da produção ou da inativação de enzimas antioxidantes, bem como da redução de reservas de moléculas sequestrantes de baixo peso molecular com atividade antioxidante (LUSHCHAK, 2014; MATSCHKE; THEISS; MATSCHKE, 2019).

Antioxidantes são moléculas que possuem capacidade de inibir e/ou prevenir a oxidação de outras moléculas neutralizando-as e evitando o início das reações em cadeia da oxidação. Eles podem doar elétrons aos radicais livres e dessa maneira modificar sua estrutura química para que se tornem inócuos (VIJAY; VIMUKTA, 2014; WHAYNE; SAHA; MUKHERJEE, 2016). De maneira geral, o sistema de defesa antioxidante das células é do tipo enzimático e não enzimático, e consiste de compostos endógenos e exógenos. Os antioxidantes endógenos enzimáticos são considerados como um mecanismo primário de proteção, enquanto os não enzimáticos se caracterizam como mecanismo secundário (Quadro 1) (KAURINOVIC; VASTAG, 2019; THAKUR; KUMAR; KUMAR, 2018; PHAM-HUY; HE; PHAM-HUY, 2008).

Quadro 1 - Compostos com atividade antioxidante.

Antioxidantes		
Endógenos: enzimáticos	Superóxido Dimutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase (GPx), Glutathione redutase (GSH)	Thakur; Kumar; Kumar, 2018
Endógenos: não enzimáticos	Glutathione, L-arginina, Coenzima Q10, Melatonina, Ácido úrico, Bilirrubina, proteínas de ligação com metal, etc.	Pisoschi; Pop, 2015
Exógenos: não enzimáticos	Vitamina E, Vitamina C, $\beta$ -carotenoides, compostos fenólicos, licopeno, selênio, ômega 3, zinco, etc.	Pisoschi; Pop, 2015 e Pham-Huy; He; Pham-Huy, 2008

**Fonte:** Do autor (2020).

Os antioxidantes exógenos complementam a ação dos antioxidantes endógenos. Estão presentes na dieta e em suplementos nutricionais, sendo classificados como naturais ou sintéticos. Os antioxidantes naturais são as vitaminas, os minerais e os fitoquímicos (VIJAY; VIMUKTA, 2014). Os fitoquímicos incluem os compostos fenólicos e suas subclasses, os flavonoides, os estilbenos, as cumarinas e os taninos. A classe dos compostos fenólicos representa a maioria dos antioxidantes encontrados na natureza (BOROSKI et al., 2015).

### 2.2.1 Compostos fenólicos

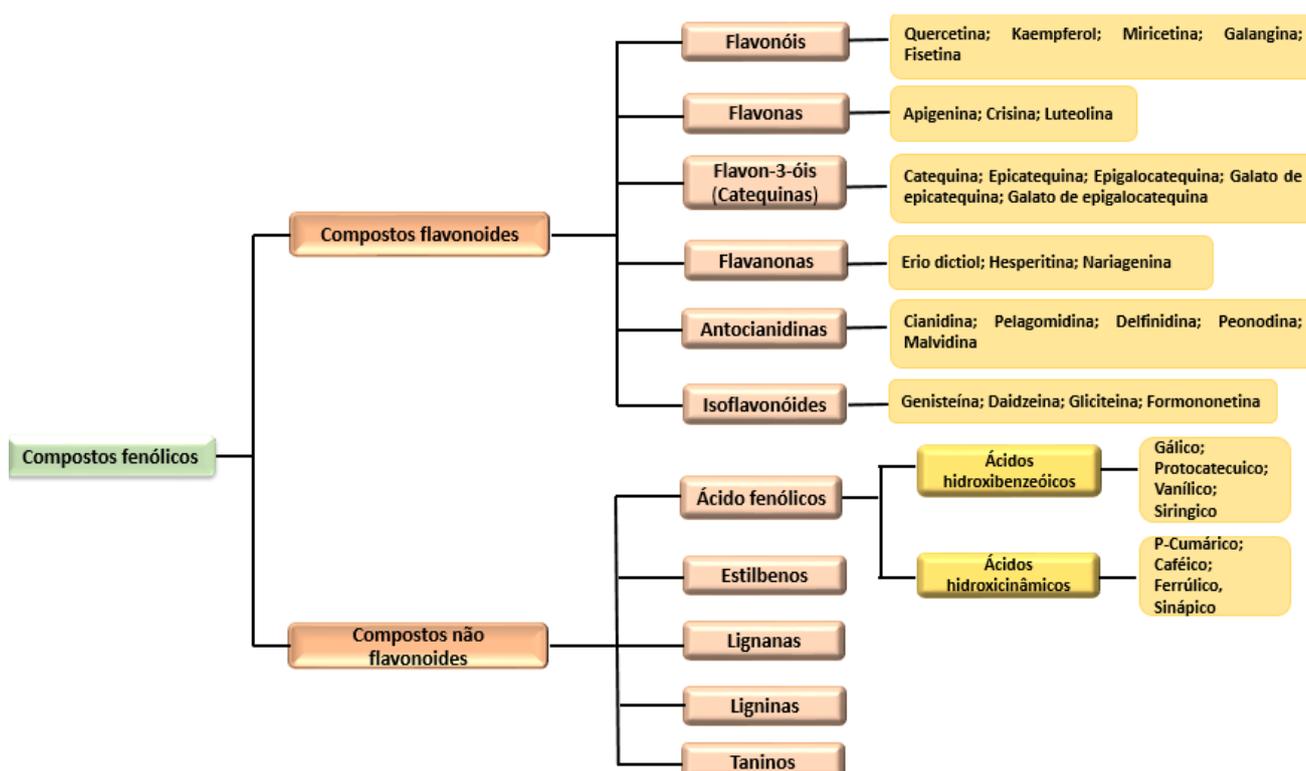
As atividades biológicas dos compostos fenólicos são determinadas pelo número e posição do grupo hidroxila e a natureza das substituições em seus anéis aromáticos (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006). Os compostos possuem um ou mais grupos hidroxila ligados diretamente a um anel aromático que é um benzeno. Aqueles que possuem mais de um grupo hidroxila ligado a um ou mais anéis benzênicos são denominados de polifenóis (BOROSKI et al., 2015; VERMERRIS; NICHOLSON, 2008).

Os compostos fenólicos abrangem um grupo muito grande e diversificado, com mais de oito mil compostos diferentes identificados em materiais vegetais (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006). Esses compostos podem ser classificados de várias maneiras: em grupos, com base no número de carbonos na molécula; em categorias, consideradas comuns e menos comuns; ou em famílias, divididas em amplamente distribuídos, menos distribuídos e constituintes fenólicos presentes como polímeros (VERMERRIS; NICHOLSON, 2008).

De maneira geral, os compostos fenólicos são divididos em classes, sendo que a maior parte dos compostos antioxidantes identificados pertence à classe dos flavonoides (BOROSKI

et al., 2015). Nesse sentido, os compostos fenólicos podem ser classificados de maneira que sejam distinguidos em compostos flavonoides e não flavonoides (Figura 1). Os compostos flavonoides podem-se dividir em outras classes, dentre elas a dos flavonóis, flavonas, catequinas, flavanonas, antocianidinas, isoflavonóides e chalconas (DEL RIO et al., 2013; DZIAŁO et al., 2016).

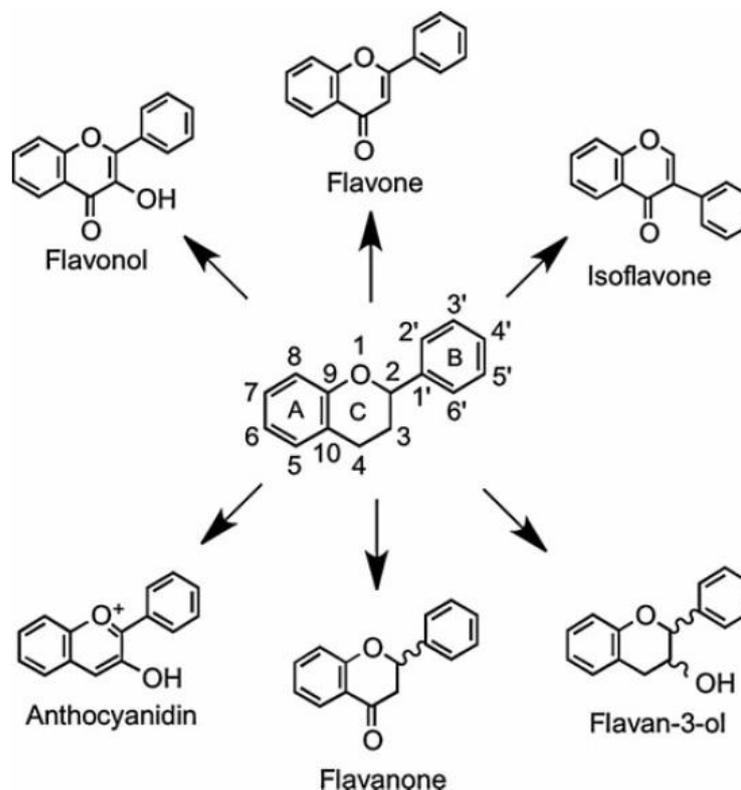
Figura 1 - Classificação dos compostos fenólicos.



**Fonte:** Adaptado de Boroski et al. (2015) e Dzialo et al. (2016).

Do total de polifenóis identificados mais de cinco mil correspondem ao grupo dos flavonoides, que são moléculas de baixo peso molecular com um esqueleto de estrutura C6-C3-C6, no qual dois anéis de benzeno estão ligados através da unidade C3, apresentando um total de 15 carbonos. Os anéis C são os principais responsáveis pela variação das classes, enquanto que os anéis A e B originam os diferentes compostos dentro das classes (Figura 2). (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006; BIRT; JEFFERY, 2013; CORCORAN; MCKAY; BLUMBERG; 2012; KAURINOVIC; VASTAG, 2019). Conhecer as características estruturais e químicas dos polifenóis é fundamental para a compreensão da relação existente entre a estrutura molecular e a atividade biológica dos compostos, principalmente a atividade antioxidante (LEOPOLDINI; RUSSO; TOSCANO, 2011).

Figura 2 - Estrutura dos flavonoides.



Fonte: Del rio et al., 2013.

### 2.2.2 Compostos fenólicos: propriedades antioxidantes e antidiabéticas

As propriedades antioxidantes dos compostos fenólicos e o mecanismo de ação desses compostos tem sido vastamente estudada ao longo dos anos (SCALBERT; JOHNSON; SALTMARSH, 2005). Três principais mecanismos são propostos na literatura acerca da atividade antioxidante, os que envolvem a transferência de átomos de hidrogênio ou de elétrons simples para formação de um radical estável e os que envolvem a quelação de metais como o cobre e o ferro. Pesquisas têm demonstrado que a maioria dos compostos fenólicos parece eliminar os radicais livres através da transferência de átomos de hidrogênio (LEOPOLDINI; RUSSO; TOSCANO, 2011) e que a ligação de compostos fenólicos aos metais como o ferro resulta em proteção celular que contribui para a atividade antioxidante (PERRON; BRUMAGHIM, 2009). Além desses mecanismos, os compostos fenólicos também estimulam o sistema de defesa antioxidante endógeno melhorando o equilíbrio entre a produção de radicais livres e sua eliminação, com consequente declínio do estresse oxidativo (BAHADORAN; MIRMIRAN; AZIZI, 2013).

Os compostos fenólicos, dentre eles os polifenóis, também podem auxiliar no controle da diabetes e prevenir o desenvolvimento de complicações a longo prazo. Em revisão de literatura, Bahadoran; Mirmiran e Azizi (2013) verificaram que os polifenóis diminuem a hiperglicemia, dislipidemia e resistência à insulina, modulam o metabolismo de carboidratos e lipídios e atenuam o estresse oxidativo e os processos inflamatórios. Suas propriedades antidiabéticas relatadas em estudos *in vitro* e *in vivo*, são relacionadas a mecanismos e alvos que incluem: inibição de enzimas digestivas ( $\alpha$ -glicosidase e  $\alpha$ -amilase) e de transportadores de glicose dependentes do  $\text{Na}^+$  intestinal (SGLT1 e SGLT2); diminuição da gliconeogênese, principalmente no fígado, aumento da glicogênese e do glicogênio no fígado e aumento da glicólise com oxidação da glicose; aumento da absorção de glicose dependente de insulina via GLUT4 e ativação de vias de sinalização; proteção e/ou inibição da apoptose das células  $\beta$  pancreáticas e regulação da secreção de insulina.

No entanto, mesmo com diversas pesquisas *in vitro* e em modelos animais, existem poucas informações em relação a prática clínica com o uso de antioxidantes, bem como poucas evidências dos benefícios e da segurança a longo prazo do uso de suplementação de compostos com atividades antioxidantes em indivíduos portadores de doenças, como a diabetes. Além disso, não existe informação sobre qualquer estratégia antioxidante que melhore a qualidade e o tempo de vida de pacientes diabéticos ou auxilie no controle da glicose, que possa ser comparada com as estratégias atualmente utilizadas (GOLBIDI; ALIREZA EBADI; LAHER, 2011; WHAYNE; SAHA; MUKHERJEE, 2016).

Nesse sentido, ainda é necessário que as propriedades antioxidantes, antidiabéticas e outras atividades farmacológicas dos compostos fenólicos presentes em plantas medicinais, frutas, legumes, bebidas (sucos e chás), dentre outros alimentos sejam pesquisadas (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006; IGNAT; VOLF; POPA, 2011; ZHANG et al., 2015). Tendo em vista, que os antioxidantes sintéticos apresentam relatos de vários efeitos adversos, o interesse nos fitoquímicos provenientes do metabolismo secundário de plantas aumentou nos últimos anos, o que tem sido representado por acréscimo no número de pesquisas e publicações sobre o tema (SINDHI et al., 2013; YEUNG et al., 2019).

### **2.3 Plantas medicinais e o metabolismo secundário**

As reações bioquímicas que ocorrem nas plantas originam-se a partir de dois tipos de metabolismo: o metabolismo primário e o metabolismo secundário. Os compostos gerados pelo metabolismo primário são denominados metabólitos primários e desempenham funções

essenciais ao organismo, tais como lipídios, aminoácidos, ácidos nucleicos, dentre outros, que são encontrados amplamente em todas as espécies vegetais (CROTEAU et al., 2000; SANTOS, 2010).

Os metabólitos secundários são representados por uma grande variedade de compostos, que estão distribuídas em tipos e quantidades distintas nas espécies vegetais, havendo tipos de compostos que podem ser encontradas em apenas uma espécie ou em grupos taxonômicos relacionados. Sua síntese ocorre em tecidos ou células específicas a partir do metabolismo da glicose por dois intermediários principais, o ácido chiquímico e o acetato. Alguns metabólitos, no entanto, derivam da combinação entre os intermediários e/ou derivados, como é o caso dos flavonoides e dos taninos condensados. Na natureza, os metabólitos secundários podem ser encontrados na forma livre (agliconas) ou ligados a unidades de açúcar (heterosídeos) e incluem três grupos principais: terpenóides, alcalóides e fenólicos (KABERA et al., 2014; SANTOS, 2010).

A produção dos metabólitos secundários representa um mecanismo de seleção natural de moléculas utilizadas pelos organismos para defesa e/ou adaptação, que apresentam especificidade de acordo com a origem, habitat e função específica realizada pelo organismo (BERNARDINI et al., 2018). Os principais fatores que podem influenciar essa produção estão relacionados com a ontogenia, hereditariedade e com fatores abióticos e bióticos como: sazonalidade, ciclo circadiano, temperatura e radiação ultravioleta, disponibilidade hídrica e de nutrientes do solo, altitude, composição atmosférica e danos provocados por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; SANTOS, 2010).

Estudos acerca dos efeitos do estresse abiótico sobre o metabolismo das plantas procuram explicar a variação na produção de metabólitos. No entanto, a explicação simplista e ampla utilizada é incapaz de esclarecer como a produção de metabólitos secundários é influenciada pelas condições de estresse ambiental. Isso acontece porque uma planta pode reagir positiva ou negativamente a um determinado estresse, resultando em menor ou maior concentração de alguns tipos de metabólitos em detrimento a outros. Além disso, diversos fatores abióticos interagem com plantas que são de espécies ou cultivares diferentes, e que apresentam expressão gênica diferenciada capaz de determinar vias metabólicas complexas, que dão origem à inúmeras variações no teor total e/ou nas proporções dos metabólitos secundários (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; PRINSLOO; NOGEMANE, 2018).

Do ponto de vista farmacêutico é essencial e estratégico o estudo das interações entre fatores externos e o sistema fisiológico e metabólico das plantas, bem como a compreensão de como a intensidade e duração desses fatores afeta a composição e a quantidade dos metabólitos

secundários, influenciando na qualidade da matéria-prima vegetal. Assim sendo, é no campo que se determina a qualidade medicinal da matéria-prima, juntamente com o período de colheita e/ou manejo pós-colheita, enquanto que a atividade farmacológica pode ser influenciada pela natureza e quantidade dos metabólitos presentes no extrato, o que depende do tipo de solvente e do método de extração. Portanto, levando-se em consideração que a maioria das plantas medicinais usadas como fitoterápicos são coletadas diretamente da natureza é indispensável que durante o desenvolvimento de parâmetros de qualidade se considere a influência dos fatores bióticos e abióticos sobre a produção de metabólitos secundários, pois na maioria dos países em desenvolvimento grande parte dos fitoterápicos comercializados não possuem especificações e padrões de qualidade adequados (BOROSKI et al., 2015; DIRAR et al., 2019; MOHIUDDIN, 2019; NCUBE; FINNIE; VAN STADEN, 2012).

#### **2.4 Qualidade e legislação de plantas medicinais**

O aumento pela procura e utilização de plantas medicinais, produtos naturais e saudáveis, criou nichos de mercado que impulsionaram a produção industrial de produtos à base de espécies vegetais, os quais têm sido comercializados em farmácias, drogarias, mercados e estabelecimentos de venda de produtos naturais. No entanto, a maioria desses produtos não possui garantia quanto a sua eficácia, segurança e qualidade (MELO et al., 2007). Consequentemente, nos últimos anos, observou-se aumento do número de efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos à base de plantas medicinais, sendo uma das principais causas a baixa qualidade dos produtos disponíveis no mercado (WHO, 2003, 2007).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o controle de qualidade tem impacto direto na segurança e eficácia de produtos à base de plantas, sendo que as boas práticas agrícolas e de coleta se constituem no primeiro passo para a garantia da qualidade, em conjunto com as boas práticas de fabricação. Nesse sentido, para monitorar e garantir a segurança, eficácia e qualidade de produtos à base de plantas medicinais é necessário o desenvolvimento de metodologias apropriadas. Para isso, a OMS elaborou diretrizes sobre boas práticas agrícolas e de coleta, que fornecem descrição detalhada de técnicas e medidas para o cultivo, coleta, registro e documentação dos dados e informações necessárias para a produção de plantas medicinais, controle de matéria-prima, processamento e armazenamento. De acordo com estas diretrizes, além do uso de modernas técnicas analíticas para garantir a qualidade na fabricação de medicamentos fitoterápicos, é importante que cada país implemente um sistema de garantia

de qualidade que englobe todos os processos necessários ao controle da qualidade (WHO, 2003, 2007).

Nesse contexto, no Brasil, políticas e regulamentações procuram nortear a cadeia produtiva de fitoterápicos, que envolve desde o cultivo da matéria-prima e produção de extratos, até o registro e comercialização (OLIVEIRA; ROPKE, 2016). Desde 1967 existem regulamentações específicas para o registro de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2018a). A partir da publicação em 2006, da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) pelo Decreto 5.813/2006 e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) pela Portaria 971/2006, ocorreu a modificação da regulamentação de plantas medicinais e fitoterápicos, através de publicações e atualizações de normas, decretos e resoluções visando regulamentar as diferentes categorias de produtos à base de plantas, tais como: plantas medicinais, drogas vegetais notificadas, medicamentos fitoterápicos, dentre outros (BRASIL, 2006a, 2006b; CARVALHO et al., 2012).

As diversas categorias de produtos à base de plantas se enquadram em diferentes classes de acordo com a legislação brasileira, podendo ser produtos farmacêuticos, cosméticos ou alimentos. Todos os processos, desde a produção até a comercialização destes produtos é regulamentada pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). O esclarecimento e conhecimento dessa diversidade, bem como os impactos legais sobre cada categoria são importantes para as indústrias, consumidores e setor regulatório. Compreender a regulamentação é essencial para o enquadramento correto perante a legislação brasileira dos produtos à base de plantas, bem como de seu comércio, propaganda, uso regular e seguro (CARVALHO et al., 2012; LIMA; GOMES, 2014).

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 é a norma vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Essa normalização permite o acompanhamento do desenvolvimento científico e tecnológico, visando a produção, comercialização e consumo dos medicamentos fitoterápicos condicionados a um registro, que para ser obtido requer avaliações de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionados à eficácia, segurança e qualidade do produto (BRASIL, 2018a).

A RDC nº 26/2014 considera medicamentos fitoterápicos todos aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, que possuem evidências clínicas que comprovem sua segurança e eficácia e que apresentem qualidade. De acordo com a mesma resolução os produtos tradicionais fitoterápicos diferenciam-se dos medicamentos fitoterápicos por não possuírem evidências clínicas, sendo sua segurança e eficácia baseadas em informações

sobre seu uso publicadas em literatura técnico-científica. Além disso, os produtos tradicionais podem ser utilizados sem o acompanhamento de um médico e não podem ser usados em casos de problemas de saúde considerados graves. Nenhum dos produtos de que trata essa resolução podem incluir na sua composição substâncias ativas isoladas ou purificadas (BRASIL, 2014).

Para complementar a RDC n° 26/2014 existem normas específicas e gerais de produção de medicamentos que podem ser aplicadas aos medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos. Essas normas auxiliam o registro desses medicamentos fornecendo orientações de procedimentos que devem ser seguidas desde à produção até o comércio desses produtos. De maneira geral, essas normas tratam de instruções quanto ao registro, fornecem a lista de medicamentos que podem ser registrados, orientam quanto aos nomes comerciais utilizados, regras sobre bulas, rotulagens e embalagens, sobre a publicidade, bem como sobre os estudos que envolvem a estabilidade dos produtos e a validação de métodos (BRASIL, 2018a).

Dentre as várias publicações pode-se destacar o Manual de Boas Práticas Agrícolas de Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) que orienta sobre várias etapas do cultivo, beneficiamento e armazenamento. O beneficiamento é uma etapa bastante complexa que pode garantir a qualidade e rastreabilidade da matéria-prima e inclui secagem, retirada de impurezas, moagem e armazenamento, sendo exigido pela legislação para o controle de qualidade que se informe por exemplo: o local de coleta, os métodos para eliminação de contaminantes utilizados e a pesquisa de resíduos. Em relação ao controle de qualidade destes produtos, os mesmos procedimentos e cuidados devem abranger a matéria-prima vegetal, a droga vegetal, o derivado da droga vegetal e o produto final como os descritos na RDC n° 26/14 e Instrução Normativa (IN) n° 04/2014. Além disso, para assegurar a qualidade devem-se cumprir as Boas Práticas de Fabricação (BPF) específicas para cada tipo de produto (BRASIL, 2018a; OLIVEIRA; ROPKE, 2016).

No Brasil os parâmetros de qualidade para fins farmacêuticos são estabelecidos por Farmacopeias e Códigos oficiais. No caso de plantas que não constam nas Farmacopeias é necessário que uma monografia estabelecendo padrões de qualidade, seja elaborada. Os ensaios de qualidade preconizados nas Farmacopeias e em literaturas especializadas, têm por objetivo estabelecer parâmetros de referência para identidade botânica do material, a verificação de pureza e a caracterização química dos constituintes (FARIAS, 2010).

Geralmente são preconizados para controle de qualidade de drogas vegetais análises qualitativas e quantitativas como os testes de: características organolépticas, autenticidade

botânica, determinação do teor de umidade e de cinzas, determinação de índice de espuma, e determinação de matéria estranha (microscópica e macroscópica), além de avaliações microbiológicas e da observação da presença de fungos, bactérias, micotoxinas, metais pesados e pesticidas. Os testes fitoquímicos preconizados procuram evidenciar a presença das principais classes de compostos químicos, com o uso de técnicas cromatográficas e analíticas que permitam a separação e o isolamento de substâncias químicas majoritárias, que serão usadas como marcadores químicos. O controle quantitativo de marcadores em avaliações de qualidade pode ser substituído pelo controle biológico da atividade terapêutica da espécie vegetal analisada (BRASIL, 2010a, 2018a).

Para o controle de qualidade dos derivados de plantas são realizados testes físico-químicos do extrato, além de serem exigidas informações sobre solventes e seus resíduos, excipientes e/ou veículos utilizados e os métodos de extração empregados, parte da planta e relação de droga vegetal: derivado vegetal. O controle de qualidade do produto final, normalmente avalia a integridade, estabilidade e os níveis de contaminação microbiana, no entanto, outras avaliações podem ser empregadas de acordo com a forma farmacêutica (BRASIL, 2018a).

Portanto, a realização dos testes preconizados pela farmacopeia e a comparação com a monografia das espécies comercializadas permite que fitoterápicos de má qualidade sejam identificados, evitando dessa maneira a exposição do consumidor ao risco da utilização de produtos impróprios para o consumo (MELO et al., 2007). No entanto, no Brasil, mesmo com uma legislação rigorosa para o registro de fitoterápicos, drogas vegetais oriundas de plantas medicinais são comercializadas como alimentos, devido à maior facilidade de registrar esses produtos. Assim sendo, as plantas medicinais utilizadas com indicações terapêuticas, normalmente são vendidas na forma de chás (GOMES; ELPO; NEGRELLE, 2007).

Para se compreender as duas formas de registro de chás deve-se analisar as legislações vigentes. Em relação à RDC nº 26/2014 conforme o previsto no Art. 22 do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, os chás medicinais que se referem as plantas medicinais sob a forma de droga vegetal, são dispensados de registro, devendo ser apenas notificadas na categoria de produto tradicional fitoterápico. A resolução ainda define como droga vegetal as plantas medicinais ou suas partes “que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada” (BRASIL, 2014).

A RDC Anvisa nº 27, de 06 de agosto de 2010, considera chás como alimentos, os quais são isentos de registro. A legislação que fixa a identidade e as características mínimas de sua

qualidade é a RDC Anvisa nº 277, de 22 de setembro de 2005. Nela chá é definido como: “o produto constituído de uma ou mais partes de espécie (s) vegetal (is) inteira (s), fragmentada (s) ou moída (s), com ou sem fermentação, tostada (s) ou não (...)” ainda de acordo com a definição esses produtos devem fazer parte do regulamento técnico para o preparo de chás, podendo ser adicionados aos mesmos, aroma ou especiarias (BRASIL, 2005, 2010b). Esta mesma resolução ainda determina que o chá pode ser preparado a partir de partes de espécies vegetais, tais como: folhas, ramos, flores, frutos, raízes ou casca. Além disso, espécies vegetais ou suas partes que não são usadas tradicionalmente como alimentos, podem ter seu uso autorizado caso comprovem sua segurança. Outro aspecto importante da resolução é que o chá, sendo considerado um alimento, não deve conter alegações terapêuticas ou medicamentosas no rótulo, e as espécies vegetais com finalidade medicamentosa e/ou terapêutica estão excluídas dessa regulamentação. De acordo com o informe técnico nº 45, de 28 de dezembro de 2010 não se registram chás com alegação de propriedade funcional e/ou de saúde, sendo que os chás que contenham qualquer alegação terapêutica no rótulo ou material publicitário estão em desacordo com a legislação sanitária (BRASIL, 2005, 2010c).

A venda de produtos à base de material vegetal com indicações terapêuticas de fácil acesso pela população, sem comprovação científica e sem orientação profissional, pode provocar sérios riscos à saúde (SILVA et al., 2015). Um terço das notificações de eventos adversos relacionados ao uso de plantas medicinais e seus derivados registrados no Sistema Nacional de Farmacovigilância entre 1999 e 2009 foi devido ao uso de produtos sem na ANVISA, o que demonstra a existência de uma rede de distribuição de difícil controle como mercados municipais, feiras livres, internet, dentre outros (BALBINO; DIAS, 2010)

Nesse contexto, os produtos sem registro disponíveis podem apresentar efeitos adversos por fatores como: incorreta identificação da espécie, preparo incorreto, contaminação, substituição e adulteração, preparo e/ou dosagem incorreta e falta de padronização (ARNOUS; SANTOS; BEINNER, 2005). Além disso, existe uma baixa notificação de eventos adversos ao uso de plantas medicinais, dificultando a identificação dos produtos que estão sendo utilizados pela população. Este fato pode ser justificado por fatores como a falta de preparo dos profissionais de saúde, a crença na natureza inócua dos produtos à base de plantas e a automedicação (LEAL; TELLIS, 2016).

## 2.5 Plantas medicinais indicadas para diabetes

De acordo com levantamentos etnobotânicos e/ou etnofarmacológicos sobre o uso de plantas medicinais, a parte da planta mais utilizada pela população são as folhas, as quais são preparadas preferencialmente por infusão ou decocção e ingeridas na forma de chás. Esses estudos permitem o conhecimento das principais espécies utilizadas popularmente para o tratamento de diversas doenças, dentre elas a diabetes (BARBOSA et al., 2017; BIESKI et al., 2015; SANTOS; VILANOVA, 2017).

Várias espécies possuem relatos para o tratamento de diabetes no Brasil e no mundo, as quais têm sido estudadas em relação aos seus efeitos terapêuticos e mecanismos de ação (PATEL et al., 2012). No Brasil, em diversos estudos espécies como *Syzygium cumini* e *Bauhinia forficata* têm sido amplamente relatadas (SALGUEIRO et al., 2018; TROJAN-RODRIGUES et al., 2012). Essas e outras espécies de plantas medicinais possuem fitoquímicos com atividade antioxidante, que desempenham papel importante na prevenção e no tratamento de doenças causadas pelo estresse oxidativo (ZHANG et al., 2015).

Há relatos de inúmeras atividades benéficas de plantas medicinais que atuam por diversos mecanismos como antidiabéticas, e que possuem substâncias consideradas antioxidantes com atividade hipoglicemiante, sendo consideradas potenciais agentes terapêuticos na prevenção e tratamento de complicações diabéticas (ROCHA et al., 2006). Entretanto, a maioria das espécies popularmente utilizadas ainda não foram cientificamente validadas, não possuindo comprovação de suas indicações populares. Portanto, mais estudos são necessários, preferencialmente *in vivo*, para que se comprove a segurança e eficácia de substâncias naturais, bem como estabelecer parâmetros fidedignos para garantir a qualidade desses produtos. Tendo em vista que a maioria dos estudos sobre plantas medicinais ainda apresenta resultados contraditórios, deve-se ter cautela ao recomendar qualquer espécie de planta medicinal para o tratamento de doenças (ARULSELVAN et al., 2014; MELO et al., 2007; PARK; JANG, 2017; ROJAS; BUITRAGO, 2019).

### 2.5.1 Espécies estudadas

Figura 3- Imagens das espécies estudadas.



*Miconia albicans*



*Equisetum arvense*

*Echinodorus grandiflorus*

*Syzygium cumini*



*Bauhinia forficata*

*Salvia officinalis*

*Stevia rebaudiana*

Fonte: Do autor (2020).

### 2.5.1.1 Gênero *Miconia*: Canela-de-velho

*Miconia* é o maior gênero de plantas lenhosas com flores, com mais de 1.000 espécies, que ocorrem em boa parte do continente americano (GOLDENBERG, 2013). As espécies do gênero representam um quarto da família Melastomataceae que possui espécies que ocorrem em regiões tropicais e subtropicais, distribuindo-se por todo o território brasileiro, sendo mais comum nos domínios da Amazônia e do Cerrado (CLAUSING; RENNER 2001; GOLDENBERG; BAUMGRATZ; SOUZA, 2012).

No Brasil, o gênero apresenta 282 espécies sendo 125 endêmicas. Em Minas Gerais, encontra-se cerca de 30% das espécies que ocorrem no país, dentre as quais, *Miconia albicans* (Sw.) Steud que tem como basônimo *Miconia albicans* (Sw.) Triana, e apresenta folhas discolores, com tricomas aracnoides e indumento tomentoso-canescendo a lanoso nos ramos. As inflorescências podem ser observadas de julho a dezembro. Os frutos maduros, de coloração verde-jade, atingem a maturidade de julho a março (GOLDENBERG; CADDAH, 2015; REZENDE; ROMERO; GOLDENBERG, 2014).

A espécie é conhecida popularmente no Brasil como canela-de-velho e carrasco, o uso de suas folhas por infusão, decocção ou maceração tem sido indicado para artrite e dor nas costas, o de suas hastes para febre e vitiligo, sendo também usada em rituais religiosos. A espécie normalmente não é cultivada pela população, tendo ocorrência espontânea com obtenção a partir de processo extrativista (ALBUQUERQUE et al., 2007a; ARJONA; MONTEZUMA; SILVA, 2007; ORTÍZ-MARTINEZ et al., 2016; PINTO; AMOROZO; FURLAN, 2006; RIBEIRO et al., 2017).

Estudos com o objetivo de descrever as diversas atividades biológicas das espécies do gênero *Miconia* mostraram resultados promissores. De acordo com Ortíz-Martinez et al. (2016), espécies do gênero possuem potencial para auxiliar no tratamento de diabetes, uso indicado na medicina tradicional do México, verificado a partir da capacidade de inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase pelo extrato etanólico de partes aéreas de *Miconia* sp. As folhas da espécie *M. albicans* também foram avaliadas a partir do extrato de acetato de etila desengordurado, pelo perfil de inibição da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) com identificação de compostos. Os resultados demonstraram alta atividade inibitória de PTP1B relacionada com os compostos inibidores identificados no extrato que pertenciam à classe dos polifenóis e triterpenóides (LIMA et al., 2018).

Em estudo para avaliar a capacidade antioxidante do extrato de folhas de *M. albicans*, observou-se atividade antioxidante no extrato metanólico e em sua fração n-butanólica, pelo

método de sequestro de radicais livres DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) e também capacidade de inibição da hemólise oxidativa. Identificou-se no extrato metanólico alto teor de compostos fenólicos, como: quercetina-3-O-glucosídeo, rutina, quercetina e 3-(E)-p-cumaroil- $\alpha$ -amirina. Sendo sugerido pelos autores que a atividade antioxidante da fração n-butanólica poderia estar relacionada com um efeito sinérgico devido ao seu conteúdo de flavonoides (PIERONI et al., 2011).

### 2.5.1.2 Gênero *Equisetum*: Cavalinha

Único gênero vivente da família Equisetaceae, o gênero *Equisetum* L. é representado por cerca de 15 espécies, que ocorrem principalmente no hemisfério norte. As espécies do gênero preferem solo arenoso úmido, embora algumas sejam semiaquáticas e outras adaptadas a solos argilosos úmidos (SALINO; ALMEIDA, 2015; SANDHU; KAUR; CHOPRA, 2010). Dentre as espécies que são cultivadas no Brasil, a mais descrita e usada na medicina tradicional é a *Equisetum arvense* (MELLO; BUDEL, 2017), que consta da lista do RENISUS (BRASIL, 2009), do Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira 1ª edição (BRASIL, 2016) e do Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição (BRASIL, 2018b).

*Equisetum arvense*, conhecida popularmente como cavalinha, é uma espécie com porta-enxerto e raízes nos nós que produzem numerosas hastes ocas. As hastes são de dois tipos, uma fértil e uma estéril (haste vegetativa). As hastes estéreis são verdes, altas, com segmentos articulados. Os segmentos contêm um conjunto de ramificações eretas e delgadas. As hastes férteis possuem metade do tamanho das hastes estéreis e aparecem no início da primavera, são de curta duração e tem coloração castanha a esbranquiçada, não ramificadas e geralmente espessas e suculentas. Na ponta da haste fértil há um cone como estrutura ou estróbilo que contém esporos. As folhas são reduzidas a pequenas escamas fundidas em bainhas e distribuídas ao longo das hastes. As raízes podem ser marrom-pálido, vermelho-marrom ou preto (SANDHU; KAUR; CHOPRA, 2010).

As partes aéreas, principalmente as hastes estéreis de *E. arvense*, têm sido indicadas para anemia, indigestão, problemas renais, hipertensão, doenças cardíacas, inflamação, úlceras, câncer, convulsões, ansiedade, transtornos depressivos e diabetes (ALBUQUERQUE, 2007b; BAHMANI et al., 2014; EDDOUKS et al., 2002; FEIJÓ et al., 2012; MARQUES et al., 2010; PALLAG et al., 2016a).

A atividade antidiabética tem sido investigada para as enzimas digestivas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase. A  $\alpha$ -amilase foi inibida pelo extrato aquoso dos grãos e das folhas (KHACHEBA; DJERIDANE; YOUSFI, 2014). E a enzima  $\alpha$ -glicosidase pelos extratos: metanólico, metanólico 70%, etanólico 70% e aquoso (GUA et al., 2006; GHOLAMHOSEINIAN et al., 2008). O potencial antidiabético *in vivo* do extrato metanólico, n-hexânico e diclorometano, foi avaliado em ratos diabéticos, após administração oral em doses diárias por 5 semanas, apresentando redução significativa da glicemia com melhor resultado para o extrato metanólico. O extrato metanólico também promoveu aumento do peso dos animais, regeneração do pâncreas necrosado e proteção de danos renais em outros experimentos (SAFIYEH et al. 2007a; SAFIYEH et al., 2007b; SAFIYEH; FATHALLAH; VAHID, 2007).

O potencial antioxidante de *E. arvense* tem sido amplamente pesquisado e comprovado através do uso de diversas metodologias e extratos, sendo relacionada a diversos compostos como: flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, alcaloides, glicosídeos, saponinas e triterpenos. A capacidade antioxidante foi determinada pelo sequestro do radical DPPH, apresentando resultados positivos para os extratos: aquoso, etanólico (50%, 54,5% e 70%), acetato de etila, n-butanólico, e hidrometanólico. E resultados positivos também, pelo método de redução do ferro (FRAP) para as várias concentrações do extrato etanólico (BADOLE; KOTWAL, 2017; GUA et al., 2006; KUKRIĆ et al., 2013; MILUTINOVIC et al., 2014; MIMICA-DUKIC et al., 2008; PALLAG et al., 2016a; PALLAG et al., 2016b).

### **2.5.1.3 Gênero *Echinodorus*: Chapéu-de-couro**

*Echinodorus* Rich. ex Engelm. é um gênero de plantas herbáceas, aquáticas e de brejos, da família Alismataceae Vent., representado no Brasil por cerca de 25 espécies nativas e nove endêmicas (MATIAS; LOPES; SAKURAGUI, 2015). Dentre as espécies mais conhecidas e estudadas destacam-se *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltr.) Micheli e *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli, que são nativas do Brasil (MATIAS; LOPES; SAKURAGUI, 2015).

*Echinodorus grandiflorus* é citado na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a) e *Echinodorus macrophyllus* no Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira 1ª edição (BRASIL, 2011). As espécies estão disponíveis comercialmente, porém a maioria do material vegetal comercializado ainda é coletado de populações que ocorrem naturalmente (MING; FERREIRA; GONÇALVES, 2012).

*Echinodorus grandiflorus* é uma espécie de erva perene, rizomatosa, de 28 cm a 2 m de altura. As folhas são coriáceas, com bainha e pecíolo, as nervuras variam de 9 a 14, possui marcas translúcidas em pontos e linhas. A inflorescência é paniculada, as brácteas são menores ou quase do mesmo comprimento que o pedicelo. Possui flores hermafroditas com pétalas brancas. Os frutos são aquênios alongados com glândulas lineares. Podem ser coletadas com flores de novembro até fevereiro. Diferencia-se de *Echinodorus grandiflorus* por diversas características botânicas, como a altura que varia de 50 cm a 1,2 m, o número de nervuras nas folhas que variam de 7 a 13, com proeminência na face abaxial e ausência de marcas translúcidas, bem como o aquênio levemente alado. Podem ser coletadas com flores de outubro a janeiro e com frutos de novembro a julho (CANALLI; BOVE, 2017; MATIAS; LOPES; SAKURAGUI, 2015; PANSARIN; AMARAL, 2005).

No Brasil, além de serem conhecidas como Chapéu-de-couro, recebem outros nomes populares como: aguapé, congonha-do-brejo e congonha-do-campo para *E. grandiflorus* (ALBUQUERQUE et al., 2007b; SOUZA; FELFILI, 2006); e chá-mineiro, erva-de-pântano, erva-de-bugre, congonha-do-brejo e erva-do-brejo para *E. macrophyllus* (LEITE et al., 2007). Popularmente são indicadas como: diurética, no combate de inflamações e doenças das vias urinárias, para doença hepática, para ácido úrico, ulcerações na pele, reumatismo, sífilis, hipercolesterolemia e/ou aterosclerose, para emagrecer, para osteoporose, como antialérgica e anti-inflamatório (ALBUQUERQUE et al., 2007b; ARAÚJO et al., 2018; SILVA; CAJAIBA; PARRY, 2018; SILVA et al., 2010; MATTOS et al., 2015; MESSIAS et al., 2015, OLGUIN et al., 2007; PANSARIN; AMARAL, 2005; PIZZILO, 2011; SOUZA; FELFILI, 2006).

O uso para diabetes como terapia complementar tem sido indicado para ambas as espécies (FEIJÓ et al., 2012; SANTOS; RIEDER, 2017). Para verificar essa indicação, Franco et al. (2018) avaliaram a inibição de enzimas digestivas e observaram a inibição da  $\alpha$ -glicosidase pelo extrato etanólico e hexânico de folhas de *E. grandiflorus*.

De acordo com Marques et al. (2017), a indicação popular como antidiabética pode estar relacionada à presença de compostos fenólicos, principalmente os flavonoides: isovitexina, vitexina e isoorientina. Estes compostos têm demonstrado efeitos antidiabéticos *in vitro* e *in vivo* (ALONSO-CASTRO et al., 2012; CHOO et al., 2012; FOLADOR et al., 2010; LI et al., 2014).

Lunardi et al. (2014), em extrato aquoso das folhas de *E. grandiflorus*, identificaram polifenóis totais, ácido clorogênico, ácido ferúlico, vitexina, dentre outros compostos, que apresentaram atividade antioxidante pelo teste DPPH, além de reverter danos causados pela peroxidação lipídica e oxidação proteica, e de normalizar a atividade de enzimas antioxidantes

no fígado de ratos. Em outro estudo, o extrato etanólico apresentou capacidade antioxidante quando realizado os testes DPPH, ORAC (Capacidade de absorção de radicais oxigenados) e FRAP, demonstrando também, capacidade de inibição da glicação enzimática (FRANCO et al., 2018). Enquanto que em *E. macrophyllus*, o extrato aquoso testado em ratos que receberam ciclofosfamida, demonstrou redução do estresse oxidativo comprovando sua atividade antioxidante (NASCIMENTO, 2013).

#### 2.5.1.4 Gênero *Syzygium*: Jambolão

*Syzygium* Gaertn. é um gênero da família Myrtaceae, representado no Brasil por três espécies, das quais, apenas a espécie *Syzygium aqueum* é nativa. Devido sua importância medicinal, o gênero *Syzygium* spp. consta da lista do RENISUS. *Syzygium cumini* (L.) Skeels é a espécie do gênero mais utilizada na medicina popular, originária da Índia e naturalizada no Brasil, a espécie é cultivada (AZEVEDO; SILVA, 2006; BRASIL, 2009; ROSS, 2003; SOBRAL et al., 2015).

*Syzygium cumini* é uma árvore com 4 a 15 m de altura, com folhagem abundante e ramos de coloração cinzenta-claro. O caule aéreo, ereto, tipo tronco lenhoso e cilíndrico. Os ramos são retorcidos com folhas dispostas em filotaxia oposta. As folhas são simples, pecioladas, com a ponta larga e pontiaguda e margens onduladas. A nervação é penínérvea, apresentando nervura marginal. As flores estão dispostas em inflorescências, de coloração branca a creme e são hermafroditas. Os frutos são carnosos do tipo baga de coloração roxa escura. Possui uma única semente de aspecto oval e coloração marrom escura. No Brasil, as flores são encontradas de setembro a novembro e o fruto de dezembro a fevereiro (MIGLIATO et al., 2006; ROSS, 2003).

A espécie *S. cumini* é conhecida popularmente no Brasil como jambolão, jamelão, azeitona roxa, azeitona-preta, oliveira e ogum-me-chama. As folhas, o botão floral, o fruto e as sementes são utilizados pela população e suas principais indicações são para problemas renais, colesterol, hipertensão, osteoporose, perda de peso e principalmente para diabetes (ALBUQUERQUE et al., 2007b; BATTISTI et al., 2013; BIESKI et al., 2015; SANTANA; VOEKS; FUNCH, 2016, SOUZA et al., 2014; VENDRUSCOLO; MENTZ, 2006).

A espécie *S. cumini* tem sido amplamente estudada para o tratamento da diabetes, com o intuito de comprovar a eficácia do uso de suas folhas, sementes e frutos. Ensaio realizados *in vitro* confirmaram a atividade dos extratos em diferentes alvos. A inibição das enzimas digestivas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase foi comprovada para o extrato das folhas: etanólico,

hexânico e para uma fração do extrato metanólico 70%. A fração do extrato metanólico 70%, também demonstrou aumento da captação de glicose em células L6, enquanto que a fração de metanol inibiu a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (FRANCO et al., 2018; SYAMA et al., 2018). Os extratos de hexano, acetato de etila, metanol e água das folhas inibiram a formação de frutossamina, a glicação de proteínas e a enzima  $\alpha$ -glicosidase. E com exceção do extrato hexânico demonstraram efeito antiglicação e de inibição da  $\alpha$ -amilase (PERERA et al., 2018).

O extrato da folha rico em polifenóis apresentou em ratos diabéticos redução significativa da glicemia em jejum, dos níveis de hemoglobina glicada, da resistência à insulina, da peroxidação lipídica e da atividade da glicose-6-fosfatase. Além de aumento significativo nas concentrações de glicogênio e insulina, escores de células  $\beta$  pancreáticas, enzimas antioxidantes e atividades de hexoquinase (AJIBOYE et al., 2018).

Em estudo duplo-cego, duplo-dose, clínico randomizado realizado com pacientes diabéticos tipo 2, o chá das folhas utilizado por 27 pacientes durante 28 dias, não apresentou diminuição significativa dos níveis de glicose no sangue em jejum (TEIXEIRA et al., 2006). Entretanto, em outro estudo duplo-cego, com 99 pacientes diabéticos tipo 2, com açúcar no sangue descontrolado, suplementados com 10 g/dia de sementes em pó ou placebo em pó, todos usando agentes hipoglicemiantes orais, observou-se redução do nível de glicose e de hemoglobina glicada. Nesse sentido, os autores sugerem que mais estudos devem ser realizados para confirmar a eficácia com maior tamanho de amostra, dose e duração (SIDANA et al., 2017).

A atividade antioxidante de *S. cumini* também tem sido estudada para diversos extratos e partes da planta. O radical DPPH foi reduzido pelo extrato aquoso, etanólico e hexânico. O extrato aquoso também demonstrou atividade quelante de ferro e capacidade antioxidante pelo ensaio FRAP. Enquanto que o extrato etanólico e hexânico demonstrou atividade antioxidante para o ensaio FRAP e ORAC. O extrato de folhas rico em polifenóis mostrou forte atividade antioxidante específica para os ensaios DPPH e ABTS [2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) ] indicando a relação dos polifenóis e a capacidade antioxidante da espécie (CHAGAS et al., 2018; ECKER et al., 2015; FRANCO et al., 2018; JUNLATAT; FANGKRATHOK; SRIPANIDKULCHAI, 2018; SUKMASARI et al., 2018).

#### **2.5.1.5 Gênero *Bauhinia*: Pata-de-vaca**

O gênero *Bauhinia* pertencente à família Fabaceae, é representado por aproximadamente 300 espécies. Distribui-se amplamente na maioria dos países tropicais

(BONILHA et al., 2015). No Brasil, o gênero possui 57 espécies sendo 35 endêmicas (VAZ, 2015). Dentre as espécies nativas e usadas na medicina tradicional brasileira, encontra-se a *Bauhinia forficata* Link., que devido ao seu potencial terapêutico é uma das espécies de *Bauhinia* spp. mencionadas na lista do RENISUS (BRASIL, 2009).

*Bauhinia forficata* é uma árvore, geralmente com 5 a 9 m de altura, semidecídua, de copa aberta, apresentando espinhos pareados na base foliar. As folhas são simples, coriáceas, divididas ao meio até em cima com aspecto de uma pata de vaca, de 8 a 12 cm de comprimento e ápices pontiagudos. As flores são brancas com pétalas estreitas, dispostas em racemos axilares. O tronco é normalmente tortuoso recoberto por súber castanho amarronzado. Os frutos são do tipo legume e as vagens achatadas e deiscente. A espécie apresenta-se subdividida em duas subespécies: *Bauhinia forficata* Link subsp. *forficata* e *Bauhinia forficata* subsp. *pruinosa* (Vogel) Fortunato & Wunderlin, que apresentam pequenas diferenças morfológicas nas flores e folhas, bem como, variações de compostos fitoquímicos (DOMINGOS; CAPELLARI JÚNIOR, 2016; FERRERES et al., 2012; LORENZI, 1992 apud NOGUEIRA; SABINO, 2012 p. 78).

Por ser nativa do bioma de Floresta Atlântica, vegetação amplamente devastada, normalmente é obtida a partir de processo extrativista. Popularmente é conhecida como: pata-de-vaca, bauínia, capa-bode, casco-de-burro, casco-de-vaca, mororó, pata-de-boi, unha-de-boi, unha-de-vaca e unha-de-veado (AZEVEDO; SILVA, 2006; DOMINGOS; CAPELLARI JÚNIOR, 2016; VAZ; TOZZI, 2005).

As folhas e a casca do caule têm sido indicadas para: diabetes, infecções, processos inflamatórios, colesterol, problemas renais, hipertensão arterial, como diurética e anti-hemorrágica (ALBUQUERQUE et al., 2007a; BONILHA et al., 2015; NEGRELLE et al., 2007; SOUZA; FELFILI, 2006). É uma das espécies mais estudadas para diabetes, seus primeiros relatos datam de 1929 e 1931, com vários estudos *in vitro* e *in vivo* realizados para confirmar a atividade antidiabética das espécies do gênero (MARQUES et al., 2013).

Pesquisas *in vitro* têm sido realizadas com extrato das folhas para verificar a inibição de enzimas digestivas. O extrato etanólico foi capaz de inibir a enzima  $\alpha$ -amilase, enquanto que a enzima  $\alpha$ -glicosidase foi inibida pelos extratos: hexânico, etanólico, hidrometanólico e metanólico 70% (FARAG et al., 2015; FERRERES et al., 2012; FRANCO et al., 2018).

Os ensaios *in vivo* em modelos animais têm demonstrado resultados contraditórios quanto a atividade hipoglicemiante. Em revisão de literatura o extrato aquoso das folhas em doses crescentes por 20 dias, em ratos não apresentou atividade hipoglicemiante (VOLPATO et al., 2008), enquanto que a administração por sete dias do extrato fluido seco, apresentou

redução da glicose sanguínea (CUNHA et al., 2010), o que também foi observado em camundongos diabéticos que utilizaram por 20 dias o extrato aquoso (CURCIO et al., 2012).

Resultados contraditórios também têm sido observados em humanos com o uso de infusão das folhas. Foi observada redução significativa na glicemia de 20 pacientes diabéticos, que utilizaram a infusão por 75 dias, e em 26 pacientes diabéticos tipo 2 que utilizaram a infusão por 180 dias (MORAES et al., 2010; ZACCARON et al., 2014). Em contrapartida, em estudo com 55 indivíduos, não se observou alteração dos níveis glicêmicos (POZZOBON et al., 2012), o mesmo foi observado em 54 indivíduos que utilizaram a infusão por oito meses (HELLER et al., 2013). Nesse sentido, Salgueiro et al. (2016), sugeriu que o extrato aquoso pode ter um efeito protetor hepático devido a sua capacidade antioxidante e não a uma atividade hipoglicemiante direta.

A atividade antioxidante da espécie tem sido avaliada *in vitro* pelo sequestro de radicais livres usando o radical DPPH, com bons resultados para os extratos: etanólico, hexânico, hidroetanólico seco, metanólico 70%, hidrometanólico (FARAG et al., 2015; FRANCO et al., 2018; MICELI et al., 2015; SOUZA et al., 2009), enquanto que para o extrato aquoso os resultados têm apresentado baixa capacidade antioxidante (ECKER et al., 2015). Os extratos hexânico e etanólico demonstraram atividade antioxidante para os testes ORAC, FRAP e de antiglicação (FRANCO et al., 2018).

Apesar dos resultados contraditórios *in vivo* a utilização do extrato aquoso das folhas tem sido considerada benéfica na prevenção e/ou tratamento complementar de diabetes por alguns autores, sendo os efeitos antioxidantes relacionados à presença de diferentes componentes fenólicos e flavonoides, com destaque para os flavonoides que são considerados os principais responsáveis pela atividade antioxidante da maioria dos extratos estudados (MICELI et al., 2015; SALGUEIRO et al., 2013; TOLOZA-ZAMBRANO; AVELLO; FERNÁNDEZ, 2015).

#### **2.5.1.6 Gênero *Salvia*: Sálvia**

O gênero *Salvia* pertence à família Lamiaceae, é representado no Brasil por aproximadamente 68 espécies, dentre as quais, encontra-se *Salvia officinalis* L. que é uma planta terrícola, não endêmica, cultivada, normalmente encontrada em áreas antrópicas como a Mata Atlântica (SANTOS, 2015). A espécie *Salvia officinalis* consta apenas no Formulário Fitoterápico 1ª edição, não apresentando monografia na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2011).

*Salvia officinalis* é um subarbusto perene de 25 a 50 cm de altura, com raiz lenhosa. O caule é rijo, amadeirado na base, ereto, ramificado, oco e suavemente encaracolado-pubescente. As folhas opostas, simples, pecioladas, com margens crenuladas, finamente enrugadas por uma rede de veias em ambos os lados, superfícies superior e inferior verde-acinzentadas. Apresenta inflorescência com flores, bissexuais, azul-violeta ou púrpura, às vezes brancas. Os frutos são tetraquênios de coloração castanha (WHO, 2010).

*Salvia officinalis* é conhecida popularmente como sálvia, suas folhas são usadas como tempero e indicadas como adstringente, tônico, digestivo, energético, calmante, para febre, fígado, gripe, menopausa, problemas gastrointestinais, diabetes, dentre outras indicações populares (ALBUQUERQUE et al., 2007a; BATTISTI et al., 2013; BIESKI et al., 2015; SOUZA; FELFILI, 2006).

A atividade antidiabética tem sido testada em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Em ensaio *in vitro* o extrato aquoso das folhas demonstrou capacidade de inibir as enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase (PEREIRA et al., 2018). Em ensaios *in vivo* com modelos animais, o extrato metanólico testado em ratos obesos, tratados por cinco semanas, apresentou redução dos níveis de glicose no sangue e insulina plasmática e melhora da sensibilidade à insulina, sendo sugerido o uso de sálvia como uma alternativa aos fármacos para o tratamento da diabetes e inflamação associada (KHEDHER et al., 2018).

O extrato metanólico em estudo *in vivo* testado em ratos diabéticos, apresentou redução significativa da glicose pós-prandial e da tolerância à glicose. A expressão dos genes de Insulina e GLUT-4 aumentou, sendo considerado pelos autores que a regulação positiva da expressão destes genes, bem como a inibição das atividades de  $\alpha$ -glicosidase são dois mecanismos que desempenham papel importante na ação hipoglicemiante de sálvia (MORADABADI; KOUHSARI; SANI, 2013). O extrato hidroalcoólico com administração crônica e seu principal constituinte o ácido rosmarínico inibiram a hiperglicemia e a peroxidação lipídica e, aumentaram a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e catalase em ratos (HASANEIN; FELEHGARI; EMAMJOMEH, 2016).

A eficácia e segurança do extrato seco etanol/água (80/20) foi avaliada em 40 pacientes com diabetes tipo 2 hiperlipidêmicos, que ingeriram uma cápsula de 500 mg de extrato seco por três meses e apresentaram redução da glicose em jejum, da hemoglobina glicada, colesterol total e triglicérides (KIANBAKHT; DABAGHIAN, 2013). Em outro ensaio clínico duplo-cego realizado com 80 pacientes diabéticos tipo 2, tratados com 150mg de extrato três vezes ao dia por três meses, observou-se redução significativa dos níveis de glicose pós-prandial, sem

alterações significativas na hemoglobina glicosilada e no nível de açúcar no sangue em jejum (BEHRADMANESH; DEREES; RAFIEIAN-KOPAEI, 2013).

Além dos resultados de capacidade antioxidante observados pelo aumento das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e catalase (HASANEIN; FELEHGARI; EMAMJOMEH, 2016), os extratos de sálvia têm demonstrado capacidade antioxidante em diversos ensaios *in vitro*. Nesse sentido, verificou-se para o extrato aquoso de folhas atividade antioxidante para os ensaios DPPH e poder redutor (PEREIRA et al., 2018). E para o extrato hidroalcoólico e metanólico atividade antioxidante para o ensaio DPPH e ABTS (MARIAN et al., 2018; SHAROPOV et al., 2018).

### 2.5.1.7 Gênero *Stevia*: Estévia

O gênero *Stevia* Cav. pertence à família Asteraceae, é representado por cerca de 32 espécies no Brasil, dentre as quais, destaca-se a espécie *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Berton., nativa, não endêmica, de ocorrência espontânea no Cerrado e Centro-oeste (LIMA FILHO; VALOIS; LUCAS, 2004; NAKAJIMA, 2015). A espécie possui monografia na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a).

*Stevia rebaudiana* é um subarbusto de 40 a 80 cm de altura, terrícola que apresenta folhas simples, com até 6,0 cm de comprimento e 2,5 cm de largura, verde escuras na face adaxial e mais claras na abaxial, quebradiças quando secas, de disposição oposta, alternas apenas quando junto à inflorescência, com 3 nervuras longitudinais, possui venação actinódroma, recoberta por tricomas tectores em ambas as faces. Possui flores alvas, reunidas em capítulos e protegidas por um involúcro de brácteas. O fruto é do tipo aquênio, com 4 ou 5 ângulos longitudinais e superfície pilosa (BRASIL, 2010a; LIMA FILHO; VALOIS; LUCAS, 2004; NAKAJIMA, 2015).

*Stevia rebaudiana* é conhecida popularmente como estévia, suas folhas são usadas como condimento e tem sido indicada para diabetes, obesidade, hipertensão, estômago, diurético e cardiotônico (CHAVES; ZANIN, 2012; DLUZNIEWSKI; MÜLLER, 2018; GALLOTTE; RIBEIRO, 2005; SCHIAVO et al., 2017).

Estudo *in vitro* demonstrou a capacidade do extrato aquoso de inibir as enzimas digestivas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase (RUIZ-RUIZ et al., 2015). E estudos, principalmente *in vivo*, demonstraram a atividade antidiabética de *S. rebaudiana* para diversos tipos de extratos. De acordo com a literatura, os extratos: aquoso, de éter e metanólico das folhas apresentaram

redução do nível de glicose no sangue quando administrado em 24 ratos albinos induzidos a diabetes (KUJUR et al., 2010).

O extrato metanólico, testado em camundongos diabéticos tratados por 21 dias, com tratamento diário na dose de 300mg/kg reduziu significativamente o nível de glicose no sangue e elevou o conteúdo de glicogênio hepático (SINGH; GARG; YADAV, 2013). Resultados similares foram observados para o extrato metanólico (200 mg/kg) em ratos machos diabéticos tipo 1, onde observou-se melhora significativa na glicemia em jejum, hemoglobina glicada e aumento de enzimas antioxidantes (EL-MESALLAMY et al., 2018). A administração em diferentes doses por oito semanas do extrato aquoso em ratos apresentou redução significativa do nível de glicose no sangue, da glicose de jejum, da hemoglobina glicada, além da melhora significativa da insulina e dos níveis de glicogênio hepático quando comparado aos controles (AHMAD; AHMAD, 2018).

Em ensaio clínico, um estudo randomizado, controlado, cruzado e duplo-cego, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do uso de chá com folhas de *S. rebaudiana* em 114 pacientes com diabetes tipo 2. Os pacientes foram divididos em grupo que ingeriu chá adoçado com folhas secas e em grupo controle que ingeriu chá com açúcar refinado, observou-se redução dos níveis de glicemia e da glicose pós-prandial em todos os pacientes que ingeriram chá com folhas de estévia, sem efeitos adversos detectáveis (PALLARÉS et al., 2015). A redução dos níveis de glicemia de jejum e pós-prandial também foi observada em outro estudo com 20 pacientes diabéticos, que ingeriram 1g de pó da folha (RITU; NANDINI, 2016).

De acordo com Sing, Garg e Yadav (2013), a estévia pode ser utilizada na gestão da diabetes e no estresse oxidativo devido ao seu potencial anti-hiperglicêmico e antioxidante. Nesse sentido, o potencial antioxidante da espécie tem sido testado para diversos extratos, sendo observada a capacidade antioxidante pelo ensaio DPPH para o extrato aquoso, etanólico, glicólico aquoso e metanólico (GAWEL-BEBEN et al., 2015; RUIZ-RUIZ et al., 2015; TADHANI; PATEL; SUBHASH, 2007). Além disso, os extratos aquoso, etanólico e glicólico aquoso também demonstraram capacidade de sequestrar radicais livres pelo ensaio ABTS e capacidade de quelação do  $Fe^{2+}$  (GAWEL-BEBEN et al., 2015).

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, U.; AHMAD, R. S. Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 179, jun. 2018.
- AJIBOYE, B. O. et al. Anti-Hyperglycemic and Anti-Inflammatory Activities of Polyphenolic-Rich Extract of *Syzygium cumini* Linn Leaves in Alloxan-Induced Diabetic Rats. **Journal of evidence-based integrative medicine**, v. 23, p 1-8, mar. 2018.
- ALBUQUERQUE, U. P. de. et al. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 110, n. 1, p. 76-91, mar. 2007a.
- ALBUQUERQUE, U. P. de. et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. **Journal of ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 325-354, dec. 2007 b.
- ALONSO-CASTRO, A. J. et al. Isoorientin reverts TNF- $\alpha$ -induced insulin resistance in adipocytes activating the insulin signaling pathway. **Endocrinology**, v. 153, n. 11, p. 5222-5230, nov. 2012.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 37, suppl. 1, p. S81-S90, jan. 2014.
- ARAÚJO, G. S. de. et al. Plantas medicinais comercializada no município de Muritiba-Bahia. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 1, p. 10-24, jan-mar. 2018.
- ARJONA, F. B. S.; MONTEZUMA, R. de C. M.; SILVA, I. M. Aspectos etnobotânicos e biogeografia de espécies medicinais. **Caminhos de Geografia**, v. 8, n. 23. p. 41-50, 2007.
- ARNOUS, A. H.; SANTOS, A. S.; BEINNER, R. P. C. Plantas medicinais de uso caseiro-conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. **Revista espaço para a Saúde**, v. 6, n. 2, p. 1-6, 2005.
- ARULSELVAN, P. et al. Antidiabetic therapeutics from natural source: A systematic review. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 4, n. 4, p. 607-617, oct-dec. 2014.
- AZEVEDO, S. K. S. de; SILVA, I. M. Plantas medicinais e de uso religioso comercializadas em mercados e feiras livres no Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Acta Bot Bras**, v. 20, n. 1, p. 185-94, 2006.
- BADOLE, S.; KOTWAL, S. Evaluation of proximate, free radical scavenging activity, and phytochemical analysis of *Equisetum Arvense* L. extracts. **Indian Journal of Natural Products and Resources**, v. 8, n. 2, p. 146-150, jun. 2017.
- BAHADORAN, Z.; MIRMIRAN, P.; AZIZI, F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. **Journal of diabetes & metabolic disorders**, v. 12, n. 1, p. 43, aug. 2013.

BAHMANI, M. et al. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in the Urmia, Northwest Iran. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 7, suppl. 1, p. S348-S354, sep. 2014.

BAJAJ, S.; KHAN, A. Antioxidants and diabetes. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 16, n.8, suppl. 2, p. S267-S271, dec. 2012.

BALASUNDRAM, N.; SUNDRAM, K.; SAMMAN, S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. **Food chemistry**, v. 99, n. 1, p. 191-203, 2006.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.

BARBOSA, J.H.P.; OLIVEIRA, S.L.; SEARA, L.T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.52, p. 940-950, 2008

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, ago. 2010.

BARBOSA, M. de O. et al. Uso de recursos naturais para o tratamento de diabetes e de hipertensão em comunidades tradicionais. **Revista Interdisciplinar**, v. 10, n. 2, p. 125-131, 2017.

BATTISTI, C. et al. Plantas medicinais utilizadas no município de Palmeira das Missões, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 11, n. 3, p. 338-348, jul-set. 2013.

BEHRADMANESH, S.; DEREES, F.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients. **Journal of renal injury prevention**, v. 2, n. 2, p. 51-54, jun. 2013.

BERNARDINI, S. et al. Natural products for human health: an historical overview of the drug discovery approaches. **Natural product research**, v. 32, n. 16, p. 1926-1950, 2018.

BIESKI, I. G. C. et al. Ethnobotanical study of medicinal plants by population of valley of Juruena region, legal amazon, Mato Grosso, Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 173, p. 383-423, sept. 2015.

BIRT, D. F.; JEFFERY, E. Flavonoids. **Advances in Nutrition**, v. 4, n. 5, p. 576-577, sept. 2013.

BONILHA, I. de. F. et al. Biological potential of plants from the genus *Bauhinia*. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 49, n. 3, p. 583-594, 2015.

BOROSKI, M. et al. **Antioxidantes-Princípios e Métodos Analíticos**. 1ª ed., Curitiba: Ed. Appris, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Farmacopeia Brasileira. **Memento Fitoterápico**, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Anvisa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Anvisa, 2018b.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, Brasília, DF, 5ª ed., v. 1-2, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos**. Brasília, DF, out. 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 maio. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 277, de 22 de setembro de 2005. Regulamento Técnico para Café, Cevada, Chá, Erva-Mate e Produtos Solúveis. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 ago.2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Direção de Administração e Finanças. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. 2009. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>>. Acesso em 21/03/2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Informe Técnico nº 45, de 28 de dezembro de 2010. Esclarecimentos sobre a regulamentação de chás. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: 2010c.

BRASIL. 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. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 04 mai. 2006a.

BRASIL. Presidência da República. Decreto 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 jun. 2006b.

BRASIL. Resolução RDC nº 27, de 06 de agosto de 2010. Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 09 ago. 2010b.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 813–820, dec. 2001.

BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615-1625, jun. 2005.

- CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. **Circulation research**, v. 87, n. 10, p. 840-844, 2000.
- CANALLI, Y. de M.; BOVE, C. P. Flora of Rio de Janeiro: Alismataceae. **Rodriguésia**, v. 68, n. 1, p. 17-28, mar. 2017.
- CARVALHO, A. C. B. et al. Regulação brasileira em plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 7, n. 01, p 5-16, jan-mar. 2012.
- CHAGAS, V. T. et al. Protective Effects of a Polyphenol-Rich Extract from *Syzygium cumini* (L.) Skeels Leaf on Oxidative Stress-Induced Diabetic Rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, Article ID 5386079, p. 1- 13, 2018.
- CHAVES, A. S.; ZANIN, E. M. Etnobotânica em comunidades rurais de origem italiana e polonesa do município de Erechim/Rs. **Perspectivas**, v. 36, n. 133, p. 95-113, mar.2012.
- CHOO, C. Y. et al. Vitexin and isovitexin from the leaves of *Ficus deltoidea* with *in-vivo*  $\alpha$ -glucosidase inhibition. **Journal of ethnopharmacology**, v. 142, n. 3, p. 776-781, aug. 2012.
- CLAUSING, G.; RENNER, S. S. Molecular phylogenetics of Melastomataceae and Memecylaceae: implications for character evolution. **American Journal of Botany**, v. 88, n. 3, p. 486-498, 2001.
- CORCORAN, M. P.; MCKAY, D. L.; BLUMBERG, J. B. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. **Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics**, v. 31, n. 3, p. 176-189, aug. 2012.
- CROTEAU, R. et al. Natural products (secondary metabolites). **Biochemistry and molecular biology of plants**, v. 24, p. 1250-1319, 2000.
- CUNHA, A. M. da. et al. Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. **Phytomedicine**, v. 17, n. 1, p. 37-41, jan. 2010.
- CURCIO, S. A. F. et al. Hypoglycemic effects of an aqueous extract of *Bauhinia forficata* on the salivary glands of diabetic mice. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 25, n. 3, p. 493-499, july. 2012.
- DEL RIO, D. et al. Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. **Antioxidants & redox signaling**, v. 18, n. 14, p. 1818-1892, apr. 2013.
- DI MEO, S. et al. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, ID 1245049, p.44, 2016.
- DINIZ VILELA, D. et al. The role of metformin in controlling oxidative stress in muscle of diabetic rats. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, Article ID 6978625, p. 1-9, july. 2016.

DIRAR, A. I. et al. Effects of extraction solvents on total phenolic and flavonoid contents and biological activities of extracts from Sudanese medicinal plants. **South African Journal of Botany**, v. 120, p. 261-267, jan. 2019.

DLUZNIEWSKI, F. d. S.; MÜLLER, N. T. G. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas no município de sete de setembro, Rio Grande do Sul, Brasil. **PERSPECTIVA, Erechim**. v. 42, n.157, p. 49-61, mar. 2018.

DOMINGOS, A. H.; CAPELLARI JÚNIOR, L. Plantas medicinais: patas-de-vaca. Piracicaba: ESALQ - Divisão de Biblioteca, 2016. Universidade de São Paulo. 29 p.: il. (Série Produtor Rural, n° 60). Disponível em: <<https://www.esalq.usp.br/biblioteca/file/2562/download?token=7Ow5LCxL>>. Acesso em: 4 de abril de 2019.

DZIAŁO, M. et al. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 2, p. 160, feb. 2016.

ECKER, A. et al. Effect of *Syzygium cumini* and *Bauhinia forficata* aqueous-leaf extracts on oxidative and mitochondrial parameters in vitro. **EXCLI journal**, v. 14, p. 1219-1231, nov. 2015.

EDDOUKS, M. et al. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). **Journal of ethnopharmacology**, v. 82, n. 2-3, p. 97-103, oct. 2002.

EL-MESALLAMY, A. et al. Attenuation of metabolic dysfunctions in the skeletal muscles of type 1 diabetic rats by *Stevia rebaudiana* extracts, via AMPK upregulation and antioxidant activities. **Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria**, v. 17, n. 3, p. 289-297, 2018.

EREJUWA, O. O. Oxidative stress in diabetes mellitus: is there a role for hypoglycemic drugs and/or antioxidants?. In: Oxidative stress and diseases. **IntechOpen**, p. 217-246, 2012.

FARAG, M. A. et al. Phytochemical, antioxidant and antidiabetic evaluation of eight *Bauhinia* L. species from Egypt using UHPLC–PDA–qTOF-MS and chemometrics. **Phytochemistry**, v. 119, p. 41-50, nov. 2015.

FARIAS, M.R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: C.M.O. Simões. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 12<sup>a</sup>. Ed. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2010, cap.12, 263-288 p.

FEIJÓ, A. M. et al. Plantas medicinais utilizadas por idosos com diagnóstico de Diabetes mellitus no tratamento dos sintomas da doença Medicinal. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 1, p. 50-56, 2012.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da associação médica brasileira**, v. 43, n. 1, p. 61-68, mar. 1997.

FERRERES, F. et al. *Bauhinia forficata* Link authenticity using flavonoids profile: Relation with their biological properties. **Food Chemistry**, v. 134, n. 2, p. 894-904, sept. 2012.

FOLADOR, P. et al. Potential insulin secretagogue effects of isovitexin and swertisin isolated from *Wilbrandia ebracteata* roots in non-diabetic rats. **Fitoterapia**, v. 81, n. 8, p. 1180-1187, dec. 2010.

FRANCO, R. R. et al. Antioxidant and anti-glycation capacities of some medicinal plants and their potential inhibitory against digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus. **Journal of ethnopharmacology**, v. 215, p. 140-146, apr. 2018.

GALLOTTE, D. C.; RIBEIRO, L. F. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais do horto da Escola Superior São Francisco de Assis–ESFA, Santa Teresa, ES3. **Nat. Line**, v. 3, p. 19-24, 2005.

GAWEL-BĘBEN, K. et al. *Stevia rebaudiana* Bert. leaf extracts as a multifunctional source of natural antioxidants. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 5468-5486, mar. 2015.

GHOLAMHOSEINIAN, A. et al. The inhibitory effect of some Iranian plants extracts on the alpha glucosidase. **Iranian journal of basic medical sciences**, v. 11, n. 1, p. 1-9, jan. 2008.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374, oct.2007.

GOLBIDI, S.; ALIREZA EBADI, S.; LAHER, I. Antioxidants in the treatment of diabetes. *Current diabetes reviews*, v. 7, n. 2, p. 106-125, 2011.

GOLDENBER, R.; CADDAH, M. K. *Miconia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB9666>>. Acesso em: 6 de mar. 2019.

GOLDENBERG, R. et al. Nomenclator botanicus for the neotropical genus *Miconia* (Melastomataceae: Miconieae). **Phytotaxa**, v. 106, n. 1, p. 1-171, jun. 2013.

GOLDENBERG, R.; BAUMGRATZ, J. F. A.; SOUZA, M. L. D. R. Taxonomia de Melastomataceae no Brasil: retrospectiva, perspectivas e chave de identificação para os gêneros. **Rodriguésia-Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro**, v. 63, n. 1, p 145-161, 2012.

GOMES, E. C.; ELPO, E. R. S.; NEGRELLE, R. R. B. Armazenagem de chás no setor supermercadista. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 4, p.675-680, 2007.

GÖRLACH, A. et al. Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: problems solved?. **Redox biology**, v. 6, p. 372-385, dec. 2015.

GUA, J. et al. Studies for Component Analysis, Antioxidative Activity and  $\alpha$ -glucosidase Inhibitory Activity from *Equisetum arvense*. **Applied Biological Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 77-81, mar. 2006.

GUILLAUSSEAU, P. J. et al. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes & metabolism**, v. 34, p. S43-S48, fev. 2008.

HASANEIN, P.; FELEHGARI, Z.; EMAMJOMEH, A. Preventive effects of *Salvia officinalis* L. against learning and memory deficit induced by diabetes in rats: Possible hypoglycaemic and antioxidant mechanisms. **Neuroscience letters**, v. 622, p. 72-77, may. 2016.

HELLER, M. et al. Variações metabólicas em indivíduos em utilização de *Bauhinia forficata*. **ConScientiae Saúde**, v. 12, n. 3, p. 419-425, 2013.

IGNAT, I.; VOLF, I.; POPA, V. I. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. **Food chemistry**, v. 126, n. 4, p. 1821-1835, jun. 2011.

JOSHI, S. R.; PARIKH, R. M.; DAS, A. K. Insulin-history, biochemistry, physiology and pharmacology. **Journal-Association of Physicians of India**, v. 55, n. L, p. 19-25, july. 2007.

JUNLATAT, J.; FANGKRATHOK, N.; SRIPANIDKULCHAI, B. Antioxidative and melanin production inhibitory effects of *Syzygium cumini* extracts. **Songklanakarin Journal of Science & Technology**, v. 40, n. 5, p. 1136-1143, sep-oct. 2018.

KABERA, J. N. et al. Plant secondary metabolites: biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. **J Pharm Pharmacol**, v. 2, p. 377-392, 2014.

KANGRALKAR, V. A.; PATIL, S. D.; BANDIVADEKAR, R. M. Oxidative stress and diabetes: a review. **International Journal of Pharmaceutical Applications**, v. 1, n. 1, p. 38-45, jun. 2010.

KARUNAKARAN, U.; PARK, K-G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes: focus on islets and their defense. **Diabetes & metabolism journal**, v. 37, n. 2, p. 106-112, apr. 2013.

KAURINOVIC, B.; VASTAG, D. Flavonoids and Phenolic Acids as Potential Natural Antioxidants. In: **Antioxidants. IntechOpen**, p. 1-20, feb. 2019.

KHACHEBA, I.; DJERIDANE, A.; YOUSFI, M. Twenty traditional Algerian plants used in diabetes therapy as strong inhibitors of  $\alpha$ -amylase activity. **International Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 2014, Article ID 287281, p.1-12, aug. 2014.

KHEDHER, M. R. B. et al. Preventive effects of *Salvia officinalis* leaf extract on insulin resistance and inflammation in a model of high fat diet-induced obesity in mice that responds to rosiglitazone. **PeerJ**, v. 6, p. e4166, jan. 2018.

KIANBAKHT, S.; DABAGHIAN, F. Hashem. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. **Complementary therapies in medicine**, v. 21, n. 5, p. 441-446, oct. 2013.

KUJUR, R. S. et al. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats. **Pharmacognosy research**, v. 2, n. 4, p. 258-263, july-aug. 2010.

KUKRIĆ, Z. et al. Total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. **Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly/CICEQ**, v. 19, n. 1, p. 37-43, 2013.

LEAL, L.; TELLIS, C. Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. **Revista Fitos**, v. 9, n. 4, p. 261-264, 2016.

LEITE, J. P. V. et al. Contribution to the pharmacobotanical study of *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (chapéu-de-couro) -Alismataceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 242-248, apr-jun. 2007.

LEOPOLDINI, M.; RUSSO, N.; TOSCANO, M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. **Food Chemistry**, v. 125, n. 2, p. 288-306, mar. 2011.

LI, H. et al. Inhibitory effects of *Colocasia esculenta* (L.) Schott constituents on aldose reductase. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 13212-13224, aug. 2014.

LIMA FILHO, O. F.; VALOIS, A. C. C.; LUCAS, Z. M. *Estévia*. **Embrapa Agropecuária Oeste-Sistema de Produção (INFOTECA-E)**, 1. Ed. Dourados, 2004. Dourados: Embrapa Agropecuária Oeste: Maringá: Stevia farma Industrial S/A, 2004, 55 p.

LIMA, L. O.; GOMES, E. C. Alimento ou medicamento?. Espécies vegetais frente à legislação brasileira. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 3, supl. 1, p. 771-782, 2014.

LIMA, R. D. C. L. et al. High-Resolution PTP1B Inhibition Profiling Combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR for Identification of PTP1B Inhibitors from *Miconia albicans*. **Molecules**, v. 23, n. 7, p. 1755, july.2018.

LUNARDI, R. F. et al. In vitro antioxidant capacity of tea of *Echinodorus grandiflorus*, “leather hat,” in Wistar rat liver. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 86, n. 3, p. 1451-1462, sept. 2014.

LUSHCHAK, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. **Chemico-biological interactions**, v. 224, p. 164-175, dec. 2014.

LUZ, A. T. C. B. et al. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. 1-13, apr. 2017.

MARIAN, E. et al. *Salvia officinalis* L. and *Verbascum phlomoides* L. chemical, antimicrobial, antioxidant and antitumor investigations. **Revista de Chimie**, v. 69, n. 2, p. 365-370, 2018.

MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A; WATKINS III, J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, v. 17, n. 1, p. 24-38, feb. 2003.

MARQUES, A. M. et al. *Echinodorus grandiflorus*: Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological overview of a medicinal plant used in Brazil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 109, p. 1032-1047, nov. 2017.

MARQUES, G. S. et al. Estado da arte de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do Diabetes mellitus. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p 313-320, jan. 2013.

MARQUES, M. J. S. et al. Medicinal plants used by Itamaraty community nearby Anápolis, Goiás state, Brazil. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 32, n. 2, p. 177-174, 2010.

MATHEW, B. B.; TIWARI, A.; JATAWA, S. K. Free radicals and antioxidants: A review. **Journal of Pharmacy Research**, v. 4, n. 12, p. 4340-4343, jan. 2011.

MATIAS, L.Q.; LOPES, R.C.; SAKURAGUI, C.M. Alismataceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB4264>>. Acesso em: 21 Março. 2019.

MATTOUGH, F. A. et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 12, n. 1, p. 5-18, feb. 2012.

MATSCHKE, V.; THEISS, C.; MATSCHKE, J. Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases. **Neural regeneration research**, v. 14, n. 2, p. 238, feb. 2019.

MATTOS, A. A. et al. Levantamento de plantas medicinais comercializadas por raizeiros do mercado municipal central de Montes Claros-MG. **Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde**, v. 2, n. 1, p. 11-17, 2015.

MCNAUGHTON, D. 'Diabesity' down under: overweight and obesity as cultural signifiers for type 2 diabetes mellitus. **Critical public health**, v. 23, n. 3, p. 274-288, fev. 2013.

MELLO, M.; BUDEL, J. M. *Equisetum L.* (Equisetaceae): Uma revisão. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 9, p. 1-15, 2017.

MELO, J. G. et al. Qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). **Acta botânica brasílica**, v. 21, n. 1, p. 27-36, 2007.

MESSIAS, M. C. T. B. et al. Popular use of medicinal plants and the socioeconomic profile of the users: a study in the urban area of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 76-104, mar. 2015.

MICELI, N. et al. Role of the flavonoid-rich fraction in the antioxidant and cytotoxic activities of *Bauhinia forficata* Link. (Fabaceae) leaves extract. **Natural product research**, v. 30, n. 11, p. 1229-1239, jun. 2015.

MIGLIATO, K. F. et al. Ação farmacológica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **acta farmacêutica bonaerense**, v. 25, n. 2, p. 310-4, 2006.

MILUTINOVIĆ, M. et al. Microwave-assisted extraction for the recovery of antioxidants from waste *Equisetum arvense*. **Industrial Crops and Products**, v. 61, p. 388-397, nov. 2014.

MIMICA-DUKIC, N. et al. Phenolic compounds in field horsetail (*Equisetum arvense* L.) as natural antioxidants. **Molecules**, v. 13, n. 7, p. 1455-1464, july. 2008.

MING, L. C.; FERREIRA, M. I.; GONÇALVES, G. G. Pesquisas agronômicas das plantas medicinais da Mata Atlântica regulamentadas pela ANVISA. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.14, p. 131-137, 2012.

MOHIUDDIN, A. K. Environmental impact of secondary metabolism in medicinal plants. **Journal of Global Biosciences**, v. 8, n. 1, p. 5890-5899, 2019.

MOLDOGAZIEVA, N. T. et al. ROS and RNS signalling: adaptive redox switches through oxidative/nitrosative protein modifications. **Free radical research**, v. 52, n. 5, p. 507-543, apr. 2018.

MORADABADI, L.; KOUHSARI, S. M.; SANI, M. F. Hypoglycemic effects of three medicinal plants in experimental diabetes: Inhibition of rat intestinal  $\alpha$ -glucosidase and enhanced pancreatic Insulin and cardiac Glut-4 mRNAs expression. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 12, n. 3, p. 387-397, 2013.

MORAES, E. A. d. et al. Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de *Bauhinia forficata* Link. **ConScientiae Saúde**, v. 9, n. 4, p. 569-574, 2010.

NAKAJIMA, J. N. *Stevia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB16310>>. Acesso em 10 de Junho de 2019.

NASCIMENTO, E. L. do. **Efeito antioxidante do fitomedicamento *Echinodorus macrophyllus* na nefrotoxicidade do quimioterápico ciclofosfamida**. 2013. Dissertação (Mestrado em Enfermagem na Saúde do Adulto) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-12092014-140348/en.php>>. Acesso em: 30 de março de 2019.

NCUBE, B.; FINNIE, J. F.; VAN STADEN, J. Quality from the field: the impact of environmental factors as quality determinants in medicinal plants. **South African Journal of Botany**, v. 82, p. 11-20, sept. 2012.

NEDIĆ, O. et al. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. **Free radical research**, v. 47, suppl.1, p. 28-38, may. 2013.

NEGRELLE, R. R. B. et al. Estudo etnobotânico junto à Unidade Saúde da Família Nossa Senhora dos Navegantes: subsídios para o estabelecimento de programa de fitoterápicos na Rede Básica de Saúde do Município de Cascavel (Paraná). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 9, n. 3, p. 6-22, 2007.

NOGUEIRA, A. CO.; SABINO, C. VS. Revisão do gênero *Bauhinia* abordando aspectos científicos das espécies *Bauhinia forficata* link e *Bauhinia Variegata* L. de interesse para a indústria farmacêutica. **Revista Fitos**, v. 7, n. 02, abr-jun. 2012.

NORDBERG, J.; ARNÉR, E. S.J. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. **Free radical biology and medicine**, v. 31, n. 11, p. 1287-1312, dec. 2001.

OLGUIN, C. d. F.A. et al. Plantas medicinais: estudo etnobotânico dos distritos de Toledo e produção de material didático para o ensino de ciências. **Acta Scientiarum. Human and Social Sciences**, v. 29, n. 2, p. 205-209, 2007.

OLIVEIRA, A C. D. de; ROPKE, C. Os dez anos da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) e os principais entraves da cadeia produtiva de extratos vegetais e medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Fitos**, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 185-198, dez. 2016.

ORTÍZ-MARTINEZ, D. M. et al. *Miconia* sp. increases mRNA levels of PPAR gamma and inhibits alpha amylase and alpha glucosidase. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, Article ID 5123519, p. 1-6, 2016.

PALLAG, A. et al. Analysis of phenolic compounds composition by HPLC and assessment of antioxidant capacity in *Equisetum arvense* L. extracts. **Revista de Chimie**, v. 67, n. 8, p. 1623-1627, 2016a.

PALLAG, A. et al. Comparative histo-anatomical researches on the vegetative organs and assessment of antioxidant capacity of two species from *Equisetum* genus. **FARMACIA**, v. 64, n. 3, p. 372-377, jun. 2016b.

PALLARÉS, Á. et al. Effectiveness and safety of *Stevia rebaudiana* dried leaves as an adjuvant in the short-term treatment of type 2 diabetes: A randomized, controlled, cross-over and double-blinded trial. **J Med Plant Herbal Ther Res**, v. 3, p. 16-26, 2015.

PANSARIN, E. R.; AMARAL, M. C. E. Alismataceae. In: WANDERLEY, M.G.L., SHEPHERD, G.J., MELHEM, T.S., MARTINS, S.E., KIRIZAWA, M., GIULIETTI, A.M. (eds.) Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo. Instituto de Botânica, São Paulo, vol. 4, pp: 1-10, 2005.

PARK, J.; JANG, H-J. Anti-diabetic effects of natural products an overview of therapeutic strategies. **Molecular & Cellular Toxicology**, v. 13, n. 1, p. 1-20, mar. 2017.

PATEL, D. K. et al. Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 5, p. 411-420, may. 2012.

PEREIRA, O. et al. *Salvia elegans*, *Salvia greggii* and *Salvia officinalis* Decoctions: Antioxidant Activities and Inhibition of Carbohydrate and Lipid Metabolic Enzymes. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3169, dec. 2018.

PERERA, H. K. I. et al. In vitro antiglycation and hypoglycaemic effects of *Syzygium cumini* leaf extracts. **Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka**, v. 46, p. 3, p. 281-291, sep. 2018.

PERRON, N. R.; BRUMAGHIM, J. L. A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. **Cell biochemistry and biophysics**, v. 53, n. 2, p. 75-100, jan. 2009.

PHAM-HUY, L. A.; HE, H.; PHAM-HUY, C. Free radicals, antioxidants in disease and health. **International journal of biomedical science: IJBS**, v. 4, n. 2, p. 89, jun. 2008.

PIERONI, L. G. et al. Antioxidant activity and total phenols from the methanolic extract of *Miconia albicans* (Sw.) Triana leaves. **Molecules**, v. 16, n. 11, p. 9439-9450, nov. 2011.

PINTO, E. de P. P.; AMOROZO, M. C. de M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica-Itacaré, BA, Brasil. **Acta botânica brasílica**, v.20, n.4, p. 751-762, 2006.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 97, p. 55-74, 2015.

PIZZIOLO, V. R. et al. Plants with possible hypolipidemic activity: A review of books published in Brazil between 1998 and 2008. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 1, p. 98-109, 2011.

POWERS, A. C.; D'ALESSIO, D. Pancreâs endócrino de farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B.C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gillman**. 12.ed. Rio de Janeiro: Ed. McGraw-Hill, 2012. 1237-1273 p.

POZZOBON, A. et al. Avaliação do efeito da *Bauhinia forficata* no perfil glicêmico e verificação dos níveis séricos do cortisol de portadores de diabetes mellitus tipo 2, usuários de unidades básicas de saúde no vale do taquari, RS. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 9, n. 2, p. 9-23, 2012.

PRINSLOO, G.; NOGEMANE, N. The effects of season and water availability on chemical composition, secondary metabolites and biological activity in plants. **Phytochemistry reviews**, v. 17, n. 4, p. 889-902, apr. 2018.

RAHIMI, R. et al. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 59, n. 7, p. 365-373, ago. 2005.

REZENDE, A. R. de; ROMERO, R.; GOLDENBERG, R. Sinopse de *Miconia* seção *Miconia* DC. (Melastomataceae) no estado de Minas Gerais, Brasil. **Bioscience Journal**, v. 30, n. 1, p. 273-287, jan-fev. 2014.

RIBEIRO, R. V., et al. "Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil." **Journal of Ethnopharmacology** v. 205, p. 69 -102. 2017.

RILEY, P. A. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. **International journal of radiation biology**, v. 65, n. 1, p. 27-33, 1994.

RITU, M.; NANDINI, J. Nutritional composition of *Stevia rebaudiana*, a sweet herb, and its hypoglycaemic and hypolipidaemic effect on patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 96, n. 12, p. 4231-4234, feb. 2016.

ROCHA, F. D. et al. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. **Rev Bras Farm**, v. 87, n. 2, p. 49-54, 2006.

ROJAS, J.; BUITRAGO, A. Antioxidant Activity of Phenolic Compounds Biosynthesized by Plants and Its Relationship With Prevention of Neurodegenerative Diseases. In: Bioactive Compounds. **Woodhead Publishing**, 2019. p. 3-31.

ROLO, A. P.; PALMEIRA, C. M. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 212, n. 2, p. 167-178, apr. 2006.

ROSS, I. A. *Syzygium cumini*. In: **Medicinal Plants of the World**. v.1, 2<sup>a</sup>. Ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2003, p. 445-454.

RUIZ-RUIZ, J. C. et al. Antidiabetic and antioxidant activity of *Stevia rebaudiana* extracts (Var. Morita) and their incorporation into a potential functional bread. **Journal of food science and technology**, v. 52, n. 12, p. 7894-7903, dec. 2015.

SAFIYEH, S. et al. Antidiabetic effect of *Equisetum arvense* L. (Equisetaceae) in streptozotocin-induced diabetes in male rats. **Pak J Biol Sci**, v. 10, n. 10, p. 1661-6, 2007a.

SAFIYEH, S. et al. Effect of *Equisetum arvense* L. (Equisetaceae) in microalbuminuria and creatinine excretion in streptozotocin-induced diabetes in male rats. **Int J Pharmacol**, v. 3, n. 3, p. 155-159, 2007b.

SAFIYEH, S.; FATHALLAH, A. F.; VAHID, N. The effect of *Equisetum arvense* L. (Equisetaceae) in histological changes of pancreatic  $\beta$ -cells in streptozotocin-induced diabetic in rats. **Pak J Biol Sci**, v. 10, n. 23, p. 4236-4240, 2007.

SALGUEIRO, A. C. F. et al. Effects of *Bauhinia forficata* tea on oxidative stress and liver damage in diabetic mice. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, Article ID 8902954, p. 1- 9, 2016.

SALGUEIRO, A. C.F et al. Predictive antidiabetic activities of plants used by persons with Diabetes mellitus. **Complementary therapies in medicine**, v. 41, p. 1-9, dec. 2018.

SALGUEIRO, A. C.F et al. The influence of *Bauhinia forficata* Link subsp. *pruinosa* tea on lipid peroxidation and non-protein SH groups in human erythrocytes exposed to high glucose concentrations. **Journal of ethnopharmacology**, v. 148, n. 1, p. 81-87, jun. 2013.

SALINO, A.; ALMEIDA, T.E. Equisetaceae in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB91155>>. Acesso em: 20 de março de 2019.

SANDHU, N. S., KAUR, S., CHOPRA, D. *Equisetum aerevns*: Pharmacology and Phytochemistry- A review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 3, n. 3, p. 146-150, 2010.

SANTANA, B. F. de; VOEKS, R. A.; FUNCH, L. S. Ethnomedicinal survey of a maroon community in Brazil's Atlantic tropical forest. **Journal of ethnopharmacology**, v. 181, p. 37-49, apr. 2016.

SANTOS, A. P. A. dos; RIEDER, A. Análise de objetivos e conclusões de estudos com nove plantas usadas para o controle de diabetes em Mato Grosso. **Revista Fitos**, [S.l.], v. 10, n. 4, p. 383-396, maio 2017.

SANTOS, E.P. *Salvia* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB8296>>. Acessado em: 5 de junho de 2019.

SANTOS, K. A.; VILANOVA, C. M. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas como hipoglicemiantes por usuários do Programa de Fitoterapia da Universidade Federal do Maranhão, Brasil. **Scientia Plena**, v. 13, n. 3, p.1-12, 2017.

SANTOS, R.I. dos. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: C.M.O. Simões. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 12. Ed. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2010, cap.12, 403-434 p.

SCALBERT, A.; JOHNSON, I. T.; SALTMARSH, M. Polyphenols: antioxidants and beyond. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 1, p. 215S-217S, jan. 2005.

SCHIAVO, M. et al. Conhecimento sobre plantas medicinais por mulheres em processo de envelhecimento. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 38, n. 1, p. 45-60, jan-jun. 2017.

SEURING, T.; ARCHANGELIDI, O.; SUHRCKE, M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 8, p. 811-831, aug. 2015.

SHAROPOV, F. et al. Bioactivity of Three *Salvia* Species in Relation to Their Total Phenolic and Flavonoid Contents. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 52, n. 7, p. 596-600, oct. 2018.

SHAW, J. E.; SICREE, R. A.; ZIMMET, P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. **Diabetes research and clinical practice**, v. 87, n. 1, p. 4-14, jan. 2010.

SHEN, G. X. Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 88, n. 3, p. 241-248, apr. 2010.

SIDANA, S. et al. Effect of *Syzygium cumini* (jamun) seed powder on glycemic control: A double-blind randomized controlled trial. **Journal of Medical Society**, v. 31, n. 3, p. 185-189, aug. 2017.

SILVA, D. D. M. et al. FM 03. Atenção Farmacêutica aplicada no estudo de composição elementar de plantas medicinais. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, supl. 1, n. 2, ago. 2015.

SILVA, M. A. B. da. et al. Ethnobotanical survey of plants used as anti-hyperlipidemic and anorexigenic by the population of Nova Xavantina-MT, Brazil. **Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n. 4, p. 549-562, sept. 2010.

SILVA, W. B. da; CAJAIBA, R. L.; PARRY, M. M. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas pelos moradores do município de Uruará, estado do Pará, Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 22, n. 4, 2018.

SINDHI, V. et al. Potential applications of antioxidants—A review. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 9, p. 828-835, sept. 2013.

SINGH, P. P. et al. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2. **Indian journal of clinical Biochemistry**, v. 24, n. 4, p. 324-342, oct. 2009.

SINGH, S.; GARG, V.; YADAV, D. Antihyperglycemic and antioxidative ability of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) leaves in diabetes induced mice. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 2, p. 297-302, jan. 2013.

SOBRAL, M. et al. Myrtaceae in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB171>>. Acesso em: 10 de maio de 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. O que é Diabetes?. Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/oque-e-diabetes>>. Acesso em: 07/01/2018.

SOUZA, C. D. D.; FELFILI, J. M. The utilization of medicinal plants in the region of Alto Paraíso of Goiás, GO, Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 1, p. 135-142, jan-mar. 2006.

SOUZA, C. R. F. et al. Antioxidant activity and physical-chemical properties of spray and spouted bed dried extracts of *Bauhinia forficata*. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 2, p. 209-218, jun. 2009.

SOUZA, R. K. D. et al. Ethnopharmacology of medicinal plants of carrasco, northeastern Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 157, p. 99-104, nov. 2014.

SUKMASARI, S. et al. Total phenolic content, flavonoid content, and antioxidant capacity of *Syzygium cumini* (L.) Skeels leaves grown in Wonosobo, Java, Indonesia and comparison against current findings of *Syzygium cumini* leaves and *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp leaves. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 1, p. 31-35, jan. 2018.

SYAMA, H. P. et al. *Syzygium cumini* seed exhibits antidiabetic potential via multiple pathways involving inhibition of  $\alpha$ -glucosidase, DPP-IV, glycation, and ameliorating glucose uptake in L6 cell lines. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 42, n. 2, p. 1-13, 2018.

TADHANI, M. B.; PATEL, V. H.; SUBHASH, Rema. In vitro antioxidant activities of *Stevia rebaudiana* leaves and callus. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20, n. 3-4, p. 323-329, may. 2007.

TEIXEIRA, C. C. et al. The efficacy of folk medicines in the management of type 2 diabetes mellitus: results of a randomized controlled trial of *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 31, n. 1, p. 1-5, feb. 2006.

THAKUR, P.; KUMAR, A.; KUMAR, A. Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus. **Journal of drug targeting**, v. 26, n. 9, p. 766-776, jan. 2018.

TOLOZA-ZAMBRANO, P.; AVELLO, M.; FERNÁNDEZ, P. Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de *Bauhinia forficata* subsp. *pruinosa* y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 14, n. 1, p. 21-32, jan. 2015.

TROJAN-RODRIGUES, M. et al. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 155-163, jan. 2012.

ULLAH, A.; KHAN, A.; KHAN, I. Diabetes mellitus and oxidative stress-a concise review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 547-553, sept. 2016.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

VALKO, M. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-biological interactions**, v. 160, n. 1, p. 1-40, mar. 2006.

VAZ, A. M. S.F; TOZZI, A. M. G. A. Synopsis of *Bauhinia* sect. *Pauletia* (Cav.) DC. (Leguminosae: Caesalpinioideae: Cercideae) in Brazil. **Brazilian Journal of Botany**, v. 28, n. 3, p. 477-491, sept. 2005.

VAZ, A.M.S.F. *Bauhinia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB22811>>. Acesso em: 4 de abril de 2019.

VENDRUSCOLO, G. S.; MENTZ, L. A. Levantamento etnobotânico das plantas utilizadas como medicinais por moradores do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Iheringia. Série Botânica**. v. 61, n. 1/2, p. 83-103, jan-dez. 2006.

VERMERRIS, W.; NICHOLSON, R. Families of phenolic compounds and means of classification. In: **Phenolic compound biochemistry**. Springer, Dordrecht, p. 1-34, 2008.

VIJAY, P.; VIMUKTA, S. The role of natural antioxidants in oxidative stress induced diabetes mellitus. **Research Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 3 n.4, p.1-6, apr. 2014.

VINCENT, A. M. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. **Endocrine reviews**, v. 25, n. 4, p. 612-628, aug. 2004.

VOLPATO, G. T. et al. Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, n. 1, p. 131-137, feb 2008.

WHAYNE, T. F.; SAHA, S. P.; MUKHERJEE, D. Antioxidants in the practice of medicine; what should the clinician know?. **Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets**, v. 16, n. 1, p. 13-20, apr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Global report on diabetes**. World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants**. 2003. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42783/9241546271.pdf>>. Acesso em: 22 Abril. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines**. 2007. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43672/9789241547161\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43672/9789241547161_eng.pdf)>. Acesso em: 22 Abril. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS)**. Libros Digitales-World Health Organization (WHO), 2010.

YEUNG, A. W. K. et al. Antioxidants: Scientific Literature Landscape Analysis. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, Article ID 8278454, p.1- 11, jan. 2019.

ZACCARON, C. et al. Efeito da planta medicinal *Bauhinia forficata* (Link) nos indivíduos diabéticos tipo 2. **ConScientiae Saúde**, v. 13, n. 2, p. 171-178, 2014.

ZHANG, Y. J. et al. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 21138-21156, nov. 2015.

**SEGUNDA PARTE – ARTIGOS**

**ARTIGO 1**

**ESTUDO COMPARATIVO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE  
DE AMOSTRAS COMERCIAIS DE PLANTAS MEDICINAIS  
UTILIZADAS NO CONTROLE DA DIABETES**

**Artigo formatado de acordo com a NBR 6022 (ABNT, 2003), conforme  
orientação do Manual de Normalização da UFLA**

## RESUMO

Antioxidantes naturais, como os compostos fenólicos presentes em plantas medicinais, têm sido indicados como uma alternativa para o tratamento e prevenção de complicações relacionadas à diabetes. Entretanto, a maioria das plantas medicinais não apresentam comprovação de eficácia, segurança e qualidade. Nesse contexto, objetivou-se realizar uma análise comparativa da capacidade antioxidante e dos teores de compostos fenólicos de amostras de referência e comerciais de drogas vegetais, tradicionalmente usadas para tratar diabetes. Foram adquiridas amostras comerciais de drogas vegetais de canela-de-velho, cavalinha, chapéu-de-couro, estévia, jambolão, pata-de-vaca e sálvia e suas amostras de referência foram coletadas no município de lavras e depositadas em herbário. Extratos aquosos a 5% foram utilizados para a quantificação de compostos fenólicos e avaliação da capacidade antioxidante. As amostras de referência de canela-de-velho e estévia e as amostras comerciais: 2 (canela-de-velho); 29, 30, 31 e 32 (estévia); 9 (chapéu-de-couro); 18 (pata-de-vaca); 23 e 27 (sálvia) foram as que apresentaram os melhores resultados para os teores de compostos fenólicos e atividade antioxidante. Entre amostras comerciais de uma mesma espécie, foi observada grande variação nos teores de compostos fenólicos e atividade antioxidante. Para todos os parâmetros avaliados, foi observada grande diferença entre amostras de referência e amostras comerciais. Os resultados sugerem a baixa qualidade das amostras comerciais, evidenciando a necessidade de padronização dos processos envolvidos na cadeia produtiva de plantas medicinais.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais. Atividade antioxidante. Compostos fenólicos. Diabetes.

## ABSTRACT

Natural antioxidants, such as the phenolic compounds present in medicinal plants, have been indicated as an alternative for the treatment and prevention of health complications related to diabetes. However, most medicinal plants have no proof of efficacy, safety and quality. In this context, the objective of this study was to carry out a comparative analysis of the antioxidant capacity and the phenolic content of the reference and the commercial samples of herbal drugs traditionally used to treat diabetes. Commercial samples of “canela-de-velho”, “cavalinha”, “chapéu-de-couro”, “estévia”, “jambolão”, “pata-de-vaca” and “sálvia” were acquired in local stores and their reference samples were collected in Lavras and deposited in a herbarium. Aqueous extracts at 5% were used for the quantification of phenolic compounds and for the evaluation of antioxidant capacity. The reference samples of canela-de-velho and estévia, as well as the commercial samples 2 (“canela-de-velho”); 29, 30, 31 and 32 (“estévia”); 9 (“chapéu-de-couro”); 18 (“pata-de-vaca”); 23 and 27 (“sálvia”) showed the best results for phenolic content and antioxidant activity. Among the commercial samples of the same species, great variation in the phenolic contents and antioxidant activity was observed. For all the evaluated parameters, a huge difference was observed between the reference samples and the commercial samples of the same species. The results suggest that the commercial samples have low quality, highlighting the need for standardization of the processes involved in the production of the medicinal plants.

**Keywords:** Medicinal plants. Antioxidant activity. Phenolic compounds. Diabetes.

## 1 INTRODUÇÃO

Diabetes é uma doença de etiologia múltipla caracterizada pela hiperglicemia crônica que resulta no desenvolvimento de complicações relacionadas a um desequilíbrio denominado estresse oxidativo (BARBOSA et al., 2010; MOLDOGAZIEVA et al., 2018; RAHIMI et al., 2005; WHO, 1999). No estresse oxidativo as células apresentam altos níveis de espécies reativas e diminuição da defesa antioxidante, resultando em peroxidação lipídica, glicação não enzimática de proteínas, oxidação da glicose, danos de organelas e enzimas celulares e resistência à insulina (MARITIM; SANDERS; WATKINS III, 2003; RAHIMI et al., 2005).

No organismo, a proteção ao estresse oxidativo é realizada por um sistema de defesa antioxidante, constituído por compostos endógenos e exógenos que possuem a capacidade de reduzir a produção e/ou eliminar os radicais livres. Os antioxidantes exógenos podem ser naturais ou sintéticos. Antioxidantes sintéticos têm apresentado diversos relatos de efeitos adversos e, por esse motivo, cresceu nos últimos anos o interesse no estudo de antioxidantes naturais, como os fitoquímicos provenientes do metabolismo secundário de plantas (SINDHI et al., 2013; VIJAY; VIMUKTA, 2014; WHAYNE; SAHA; MUKHERJEE, 2016; YEUNG et al., 2019).

Dentre os fitoquímicos encontrados em espécies vegetais destacam-se os compostos fenólicos, que representam a maioria dos antioxidantes encontrados na natureza. Os compostos fenólicos dividem-se em classes, dentre as quais destaca-se a dos flavonoides (BOROSKI et al., 2015). Diversos compostos fenólicos isolados ou presentes em extratos vegetais têm demonstrado em ensaios, realizados *in vitro* e *in vivo*, atividade antioxidante e antidiabética (BAHADORAN; MIRMIRAN; AZIZI, 2013; LEOPOLDINI; RUSSO; TOSCANO, 2011). Além disso, em plantas medicinais outros compostos fitoquímicos podem ser encontrados juntamente com os compostos fenólicos, os quais também apresentam atividade antioxidante e antidiabética.

No Brasil, inúmeras espécies de plantas medicinais são utilizadas pela população para tratar diabetes, dentre as mais citadas destacam-se as espécies *Syzygium cumini* e *Bauhinia forficata* (SALGUEIRO et al., 2018; TROJAN-RODRIGUES et al., 2012). A espécie *Bauhinia forficata* tem sido considerada benéfica na prevenção e/ou tratamento complementar da diabetes, apresentando efeito protetor hepático devido à ação sobre enzimas antioxidantes e a diminuição dos níveis de EROs em modelos animais (SALGUEIRO et al., 2016). O extrato aquoso de folhas de *Syzygium cumini* demonstrou atividade de redução do radical DPPH, FRAP e atividade quelante de ferro (ECKER et al., 2015; SUKMASARI et al., 2018).

Outras espécies citadas na literatura para o tratamento de diabetes apresentam estudos quanto sua atividade antioxidante, como a espécie nativa do Brasil *Echinodorus grandiflorus*, que apresentou atividade antioxidante em extrato aquoso pelo teste DPPH e de normalização da atividade de enzimas antioxidantes (LUNARDI et al., 2014). A espécie *Miconia albicans*, encontrada em diversos países da América do Sul, apresentou atividade antioxidante demonstrada pelo extrato metanólico e em sua fração n-butanólica pelo método DPPH (PIERONI et al., 2011).

Além dessas espécies, podem-se citar também outras espécies bastante conhecidas e estudadas como a *Salvia officinalis*, *Stevia rebaudiana* e *Equisetum arvense*.

A espécie *Salvia officinalis* demonstrou aumento da atividade de enzimas antioxidantes (HASANEIN; FELEHGARI; EMAMJOMEH, 2016) em modelo animal de diabetes e capacidade de sequestrar radicais livres pelo método DPPH e poder redutor (PEREIRA et al., 2018). Extratos de *Stevia rebaudiana* também demonstraram capacidade antioxidante pelo ensaio DPPH e ABTS e capacidade de quelação do  $Fe^{2+}$  (GAWEL-BEBEN et al., 2015; RUIZ-RUIZ et al., 2015; TADHANI; PATEL; SUBHASH, 2007). Extratos aquoso e etanólico de *Equisetum arvense* apresentaram capacidade de sequestro de radicais livres pelo método DPPH, além de resultados positivos pelo método FRAP para as várias concentrações do extrato etanólico (GUA et al., 2006; KUKRIĆ et al., 2013; MILUTINOVIC et al., 2014; MIMICA-DUKIC et al., 2008; PALLAG et al., 2016).

É possível observar na literatura o estudo da atividade biológica de diversas espécies. No entanto, para a maioria das espécies vegetais consideradas medicinais e que são comercializadas, não há validação científica do uso terapêutico e os resultados contraditórios. Portanto, estudos são necessários para comprovar a segurança e a eficácia de seu uso (ARULSELVAN et al., 2014; MELO et al., 2007; PARK; JANG, 2017; ROJAS; BUITRAGO, 2019). O efeito antioxidante é de suma importância no tratamento da diabetes, pois auxiliam no controle glicêmico e melhoram o estresse oxidativo, prevenindo de forma significativa o desenvolvimento de complicações do diabetes (EREJUWA, 2012; BOROSKI et al., 2015; ROCHA et al., 2006; ZHANG et al., 2015). Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma análise comparativa da capacidade antioxidante e dos teores de compostos fenólicos de amostras de referência e comerciais de drogas vegetais tradicionalmente usadas para tratar diabetes.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Material vegetal

Durante visita realizada em farmácias e lojas de produtos naturais foi pesquisado quais espécies vegetais eram vendidas no local para o tratamento da diabetes. As espécies mencionadas no comércio foram pesquisadas na literatura, onde foi possível encontrar referências bibliográficas com indicações de seu uso popular. Foram selecionadas sete espécies vegetais, das quais amostras de referência foram herborizadas e suas exsicatas foram preparadas e depositadas no Herbário PAMG, da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (EPAMIG) (Anexo A e B). As amostras de referência foram coletadas no horto de plantas medicinais da Universidade Federal de Lavras (UFLA), localizado nas coordenadas geográficas de 21°13'48.8'' latitude sul e 44°58'28.5'' latitude oeste, com altitude média de 921 metros e, nas proximidades do parque Poço Bonito localizado nas coordenadas geográficas de 21°20'22.6'' latitude sul e 44°58'52.0'' latitude oeste, com altitude média de 1.134 metros, ambos os locais no município de Lavras, MG (Tabela 1).

Tabela 1 - Identificação e origem das amostras de Referência.

<b>Nome popular</b> <i>Nome científico</i>	<b>Família</b>	<b>Parte utilizada</b>	<b>Local</b>	<b>Registro PAMG*</b>	<b>Referência Bibliográfica</b>
Canela-de-velho <i>Miconia albicans</i>	Melastomataceae	Folhas	Poço Bonito	58580	Ortíz-Martinez et al., 2016
Cavalinha <i>Equisetum arvense</i> L.	Equisetaceae	Partes aéreas	Horto Medicinal	58402	Feijó et al., 2012
Chapéu-de-couro <i>Echinodorus grandiflorus</i>	Alismataceae	Folhas	Horto Medicinal	58578	Feijó et al., 2012
Jambolão <i>Syzygium cumini</i>	Myrtaceae	Folhas	Horto Medicinal	58579	Santana; Voeks; Funch, 2016
Pata-de-vaca <i>Bauhinia forficata</i> Link	Fabaceae	Folhas	Horto Medicinal	58395	Souza; Felfili, 2006
Sálvia <i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiaceae	Folhas	Horto Medicinal	58401	Albuquerque et al., 2007
Estévia <i>Stevia rebaudiana</i>	Asteraceae	Folhas	Horto Medicinal	5839	Dluzniewski; Muller, 2018

\*Número de registro da exsicata no Herbário PAMG, da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (EPAMIG). **Fonte:** Do autor (2020).

As amostras comerciais na forma de droga vegetal foram adquiridas nas farmácias e lojas de produtos naturais de acordo com a disponibilidade no momento de aquisição, em novembro de 2017 a partir do nome popular, totalizando 32 amostras. A seguir, na Tabela 2 encontram-se as amostras comerciais, o local de aquisição, o nome científico declarado na embalagem e o código da amostra.

Tabela 2 - Relação de amostras comerciais adquiridas por nome popular.

<b>Nome popular</b>	<b>Nome científico declarado na embalagem</b>	<b>Local de aquisição</b>	<b>Código da amostra</b>
<b>Canela-de-velho</b>	<i>Miconia albicans</i>	Ribeirão Preto –SP	1
	Não consta	Lavras - MG	2
	<i>Miconia albicans</i>	Lavras - MG	3
<b>Cavalinha</b>	<i>Equisetum spp</i>	Ribeirão Preto –SP	4
	<i>Equisetum arvense L</i>	Lavras - MG	5
	Não consta	Lavras - MG	6
	<i>Equisetum arvense L.</i>	Lavras - MG	7
<b>Chapéu-de-couro</b>	<i>Echinodorus grandiflorus</i>	Ribeirão Preto –SP	8
	<i>Echinodorus macrophyllus</i> Micheli	Lavras - MG	9
	Não consta	Lavras - MG	10
	<i>Echinodorus macrophyllus</i>	Lavras - MG	11
	Não consta	Lavras - MG	12
	<i>Echinodorus macrophyllus</i>	Lavras - MG	13
<b>Jambolão</b>	<i>Syzygium jambolanum</i>	Ribeirão Preto –SP	14
	Não consta	Lavras - MG	15
	Não consta	Lavras - MG	16
<b>Pata-de-vaca</b>	<i>Bauhinia forficata</i>	Ribeirão Preto –SP	17
	<i>Bauhinia spp</i>	Lavras - MG	18
	Não consta	Lavras - MG	19
	Não consta	Lavras - MG	20
	Não consta	Lavras - MG	21
	<i>Bauhinia sp</i>	Lavras - MG	22
<b>Sálvia</b>	<i>Salvia officinalis</i>	Ribeirão Preto –SP	23
	<i>Salvia officinalis L</i>	Lavras - MG	24
	Não consta	Lavras - MG	25
	<i>Salvia officinalis</i>	Lavras - MG	26
	Não consta	Lavras – MG	27
<b>Estévia</b>	<i>Stevia rebaudiana</i>	Ribeirão Preto –SP	28
	<i>Stevia rebaudiana Hems L.</i>	Lavras - MG	29
	Não consta	Lavras - MG	30
	<i>Stevia rebaudiana</i>	Lavras - MG	31
	Não consta	Lavras - MG	32

Fonte: Do autor (2020).

## 2.2 Obtenção e preparo das amostras

Folhas das amostras de referência foram coletadas no final de novembro e início de dezembro de 2018 e secas à 35 °C em estufa de ventilação forçada até peso constante. Para doseamento dos compostos fenólicos e determinação da atividade antioxidante, apenas as folhas das amostras de referência (Tabela 1) e comerciais (Tabela 2) foram pulverizadas em micro-moinho de facas.

Extratos aquosos a 5% de cada amostra foram obtidos empregando-se 2 ciclos de 5 minutos de extração assistida por ultrassom, alternados com a incubação por 5 minutos das amostras em banho-maria a 95°C. Em seguida, os extratos foram centrifugados a 5.000 rpm por 15 minutos, o sobrenadante foi separado e armazenado sob refrigeração em vidro âmbar. As leituras de absorção molecular no ultravioleta foram mensuradas em espectrofotômetro TECAN Infinity® M200 PRO operado pelo *software* I-control® versão 3.37. Todo procedimento foi realizado no Laboratório de Fitoquímica e Controle de Qualidade do Departamento de Agricultura (DAG), na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

## 2.3 Determinação de compostos fenólicos totais (CFT)

A quantificação dos compostos fenólicos totais (CFT) foi determinada pelo método colorimétrico usando o reagente Folin-Ciocalteu descrito por Slinkard e Singleton (1977). As reações foram realizadas em microplacas, utilizando 25 µL dos extratos, 120 µL de carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e 120 µL do reagente Folin-Ciocalteu a 10% (v/v). A leitura da absorbância foi medida a 760 nm após um período de incubação de 2 horas no escuro à temperatura ambiente. O conteúdo fenólico total foi determinado usando uma curva de calibração de ácido gálico. Para amostras comerciais e de referência obteve-se a curva ( $y = 4,5928x + 0,1065$ ,  $R^2 = 0,999$ ) com a concentração variando de 0,5 a 0,0312 mg/mL. Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em miligrama equivalentes em ácido gálico por grama de peso seco da amostra (mg EAG /g).

## 2.4 Quantificação de flavonoides (flavonas e flavonóis totais)

A quantificação de flavonoides nos extratos foi determinada pelo método de Ahn et al. (2007). Foram utilizados 200 µL de solução de cloreto de alumínio (AlCl<sub>3</sub>) a 10% (preparado com água destilada) e misturados em 200 µL de cada extrato. Após 40 minutos no escuro e à

temperatura ambiente, as absorvâncias das amostras foram lidas a 420 nm, contra um branco com 200  $\mu$ L de solvente (água destilada) + 200  $\mu$ L de amostra. A curva de calibração ( $y=10,257x - 0,0413$ ,  $R^2=0,9984$ ) foi construída com soluções etanólicas de quercetina e a concentração variou de 0,1875 a 0,0059 mg/mL, para ambas as amostras, comerciais e de referência. Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em miligrama equivalente de quercetina por grama de peso seco da amostra (mg EQ/g).

## **2.5 Atividade Antioxidante**

### **2.5.1 Capacidade antioxidante total (CAT)**

A capacidade antioxidante total (CAT) foi medida de acordo com o método de formação do complexo fosfomolibdênio descrito por Prieto, Pineda e Aguilar (1999). Para este ensaio 50 $\mu$ L dos extratos foram misturados em 1 mL de solução reagente (fosfato de sódio, 28 mM, molibdato de amônio 4 mM e ácido sulfúrico 0,6 M). Após 90 minutos de incubação a 95 °C, as amostras foram resfriadas à temperatura ambiente e a absorvância medida a 695 nm. A curva de calibração foi realizada com ácido ascórbico. Para amostras comerciais e de referência obteve-se a curva ( $y=1,723x+0,0691$ ,  $R^2=0,999$ ) com concentração variando de 2 a 0,0625 mg/mL. Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em miligrama equivalente de ácido ascórbico por grama de peso seco da amostra (mg EAG/g).

### **2.5.2 Capacidade de absorção de radicais oxigenados (ORAC)**

A capacidade de absorção dos radicais oxigenados foi realizada baseando-se no método de Dávalo, Gómez-Cordovés e Bartolomé (2004) modificado de Ou, Hampsch-Woodill, Prior (2001): A reação foi realizada em tampão fosfato 75 mM (pH 7,4). Soluções antioxidantes (25  $\mu$ L) e fluoresceína (150  $\mu$ L; 70 nM, concentração final) foram adicionadas em microplaca e a mistura foi pré-incubada durante 10 min a 37 °C. Após a solução de AAPH (30  $\mu$ L; 12 mM, concentração final) foi adicionada rapidamente. A fluorescência foi registrada a cada minuto por 150 min. Para o ensaio foi feito um branco (FL + AAPH) utilizando tampão fosfato em vez da solução antioxidante e oito soluções de calibração utilizando Trolox como antioxidante. A área sob a curva de decaimento da fluorescência (AUC) foi calculada como sendo  $f_0$  a leitura inicial da fluorescência a 0 min e  $f_i$  a leitura da fluorescência no instante  $i$ . A AUC líquida correspondente a uma amostra que foi calculada subtraindo a AUC correspondente ao branco.

A curva de calibração realizada com o Trolox para as amostras comerciais e de referência foi de  $(y=5E+08x+3E+06, R^2=0,9961)$  e a concentração variou de 0,0125 a 0,0039 mg/mL. Os testes foram realizados em triplicatas e os resultados expressos em miligramas equivalentes de Trolox por grama de peso seco da amostra (mg ET/g).

## **2.6 Análise estatística**

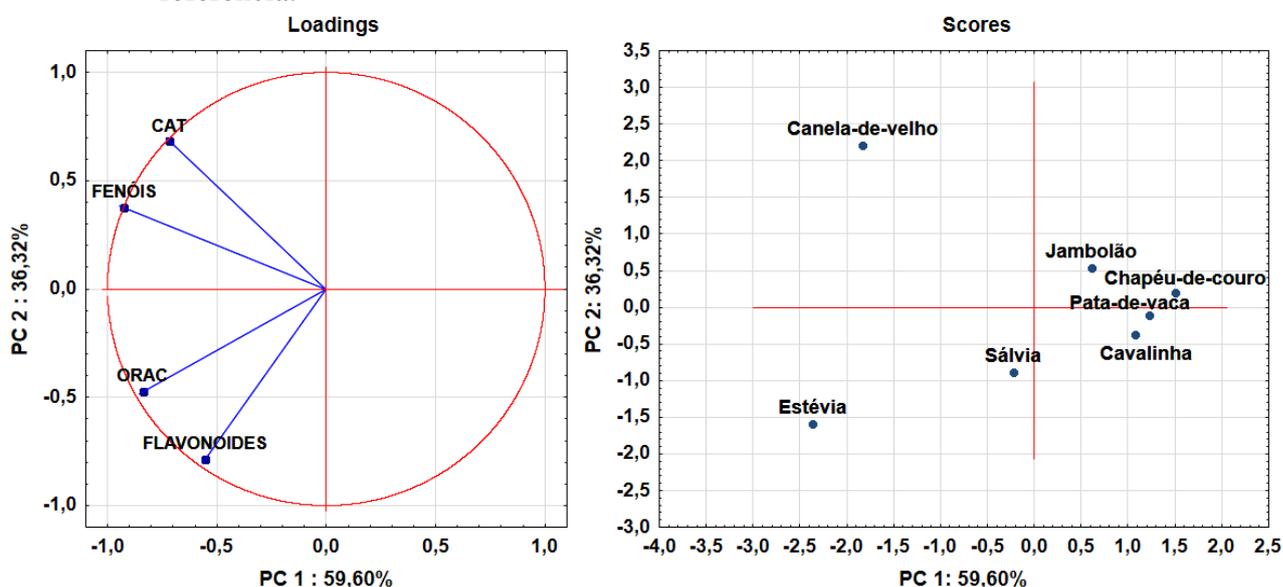
Com o objetivo de investigar a relação entre os teores de compostos fenólicos, flavonoides e a atividade antioxidante para cada espécie estudada, bem como, da relação do material estranho nesses fatores para amostras comerciais, foi realizada uma análise de componentes principais (PCA). Para isso, utilizou-se o software Statistica 10<sup>®</sup>. Os dados também foram submetidos a análise de variância (ANOVA) e as médias foram comparadas pelo teste de Scott-Knott, utilizando o software AgroEstat (BARBOSA; MALDONADO JÚNIOR, 2009).

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Potencial antioxidante e quantificação de compostos fenólicos em amostras de referência**

A relação entre o teor de compostos fenólicos (fenóis totais e flavonoides) e a atividade antioxidante avaliada pelos ensaios CAT e ORAC do extrato aquoso de amostras de referência de cana-de-velho, cavalinha, chapéu-de-couro, estévia, jambolão, pata-de-vaca e sálvia são apresentados na Figura 1. De acordo com os resultados observados, a primeira componente principal (PC1) e a segunda (PC2) foram capazes de descrever 59,60% e 36,32% da variância dos dados, respectivamente, somando 95,92% da variância total. Houve correlação entre o teor de fenóis totais e o ensaio antioxidante CAT e o teor de flavonoides e o ensaio antioxidante ORAC.

Figura 1 - Análise de componentes principais (PCA) para os teores de fenóis totais e flavonoides totais e da atividade antioxidante pelos ensaios CAT e ORAC das amostras de referência.



Fonte: Do autor (2020).

A amostra de canela-de-velho apresentou os melhores resultados para os teores de fenóis totais e atividade antioxidante pelo ensaio CAT. O extrato aquoso de canela-de-velho apresentou teores de fenóis totais de  $145,47 \pm 2,11$  mg EAG/g, valor este superior ao relatado na literatura para outros tipos de extratos de *M. albicans* (PIERONI et al., 2011; SANTOS; COUTO, 2018). Enquanto o teor de flavonoides de  $1,28 \pm 0,09$  mg EQ/g foi inferior ao da literatura para o extrato etanólico 50% (SANTOS; COUTO, 2018). A atividade antioxidante da amostra apresentada pelo ensaio CAT ( $114,04 \pm 1,70$  mg EAA/g) e ORAC ( $361,36 \pm 1,11$  mg ET/g) demonstra o potencial antioxidante da espécie.

Já o extrato aquoso de estévia apresentou o maior teor de flavonoides ( $12,22 \pm 0,22$  mg EQ/g) e de atividade antioxidante pelo ensaio ORAC ( $842,42 \pm 35,77$  mg ET/g), com alto teor de fenóis totais ( $104,60 \pm 0,56$  mg EAG/g) e atividade antioxidante pelo ensaio CAT ( $44,18 \pm 0,54$  mg EAA/g). Resultados inferiores foram encontrados na literatura para o extrato aquoso em relação ao teor de fenóis totais de 56,73 mg EAG /g (SHUKLA et al., 2012) e de 28,4 mg EAG/g, com valor superior para o teor de flavonoides de 36,7 mg EQ/g (RUIZ-RUIZ et al., 2015). Esses resultados corroboram os obtidos em outras pesquisas, nos quais os autores concluem que existe relação entre o teor de compostos fenólicos e a capacidade antioxidante da espécie (LEMUS-MONDACA et al., 2018; SHUKLA et al., 2012).

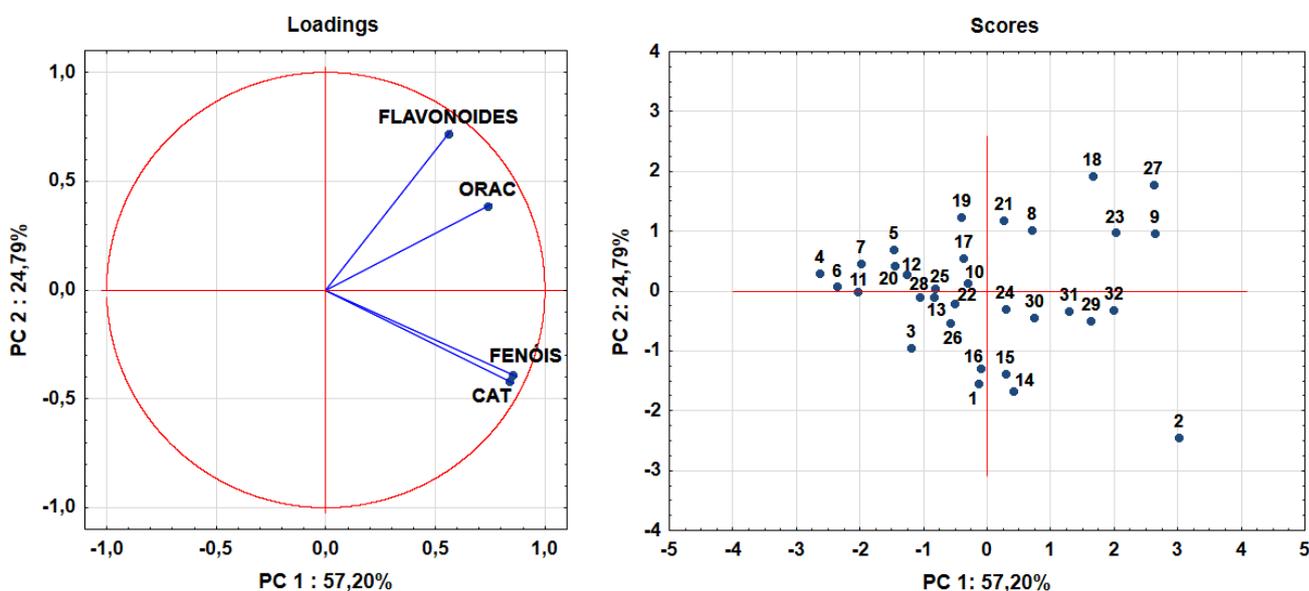
O grupo formado pelas amostras de referência de jambolão, chapéu-de-couro, pata-de-vaca e cavalinha apresentou os menores teores de compostos fenólicos (fenóis totais e

flavonoides) e de capacidades antioxidantes pelo ensaio CAT e ORAC, com baixa variação entre as amostras. A amostra de sálvia apresentou resultados intermediários.

### 3.2 Potencial antioxidante e quantificação de compostos em amostras comerciais

De acordo com os resultados observados na Figura 2, a primeira componente principal (PC1) e a segunda (PC2) foram capazes de descrever 57,20% e 24,79% da variância dos dados, respectivamente, somando 81,99% da variância total.

Figura 2 - Análise de componentes principais (PCA) do teor de fenóis totais, flavonoides totais e da atividade antioxidante pelos ensaios CAT e ORAC em amostras comerciais.



Fonte: Do autor (2020).

Os resultados apresentados na Figura 2, demonstram diferença considerável nos teores de compostos fenólicos e atividades antioxidantes entre as 32 amostras comerciais avaliadas. Assim como nas amostras de referência, foi observada correlação entre os teores de compostos fenólicos e as atividades antioxidantes das amostras.

A amostra comercial 2 de canela-de-velho foi a que apresentou maior teor de fenóis totais ( $85,32 \pm 1,37$  mg EAG/g) e atividade antioxidante pelo ensaio CAT ( $72,18 \pm 0,96$  mg EAA/g), sendo o mesmo resultado da amostra de referência, o que confirma o potencial antioxidante da espécie quando comparada à outras avaliadas. Além disso, a amostra 2 apresentou também elevado teor de flavonoides e atividade antioxidante pelo ensaio ORAC quando comparada as amostras comerciais 1 e 3 da mesma espécie, indicando enorme variação

na quantificação de compostos fenólicos e atividade antioxidante entre amostras da mesma espécie.

Dentre as amostras de referência, a estévia foi a que apresentou os maiores teores de flavonoides, o que não aconteceu para as amostras comerciais desta espécie. No entanto, as amostras comerciais de estévia 29, 30, 31 e 32 mesmo apresentando teores menores de flavonoides, demonstraram atividade antioxidante elevada pelo ensaio ORAC.

As amostras comerciais de estévia apresentaram valores semelhantes tanto na quantificação de compostos fenólicos quanto na atividade antioxidante, como observado nos scores da Figura 2, com exceção da amostra 28. O que também foi observado para as amostras comerciais de jambolão 14, 15 e 16 e para as amostras de cavalinha 4, 5, 6 e 7. As amostras de cavalinha foram as que apresentaram os menores valores para todas as variáveis analisadas. Os scores da maioria das amostras encontram-se próximos e apresentam baixos teores de compostos fenólicos e atividade antioxidante.

Dentre as amostras comerciais, a 9 (chapéu-de-couro), 18 (pata-de-vaca), 23 e 27 (sálvia) foram as que apresentaram os maiores teores de flavonoides. Entre as amostras destas espécies foi observada grande variação nos teores de compostos fenólicos e nas atividades antioxidantes, sugerindo que algumas amostras comerciais apresentam baixa qualidade. É o caso das amostras de sálvia 23 e 27 com altos teores de compostos fenólicos e atividades antioxidantes e as 24, 25 e 26 com teores muito menores. Resultados semelhantes foram observados em trabalho realizado por Walch et al. (2011), o qual avaliou a atividade antioxidante de 16 amostras comerciais de *Salvia officinalis* a partir do índice de compostos fenólicos determinados pela Farmacopeia Europeia, pela identificação de compostos e pela avaliação da atividade antioxidante pelo ensaio ORAC. Os autores observaram variação entre todas as amostras analisadas, com consideráveis diferenças na composição dos polifenóis e na capacidade antioxidante. O que demonstrou a falta de padronização em relação aos teores de compostos fenólicos, evidenciando a baixa qualidade das amostras comerciais de sálvia.

### **3.3 Comparação entre amostras comerciais e amostras de referência**

As amostras de referência de cada espécie estudada, com procedência conhecida e autenticidade botânica, foram comparadas com suas respectivas amostras comerciais para verificação da variação dos teores de compostos fenólicos e das atividades antioxidantes. Os resultados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Quantificação (fenóis e flavonoides) e atividade antioxidante (CAT e ORAC) das amostras analisadas.

<b>Amostra</b>	<b>Fenóis (mg EAG/g)</b>	<b>Flavonoides (mg EQ/g)</b>	<b>CAT (mg EAA/g)</b>	<b>ORAC (mg ET/g)</b>
<b>Canela-de-velho</b>				
<b>Referência</b>	145,47 ± 2,11 a <sup>1</sup>	1,28 ± 0,09 b	114,04 ± 1,70 a	361,36 ± 1,11a
<b>1</b>	44,66 ± 1,84 c	1,10 ± 0,06 b	43,74 ± 0,23 c	67,35 ± 2,70 c
<b>2</b>	85,32 ± 1,37 b	2,89 ± 0,26 a	72,18 ± 0,96 b	181,54 ± 11,00 b
<b>3</b>	34,51 ± 0,08 d	0,82 ± 0,02 c	26,06 ± 0,92 d	53,89 ± 1,25 d
<b>Cavalinha</b>				
<b>Referência</b>	13,99 ± 0,32 a <sup>1</sup>	3,47 ± 0,07 a	17,63 ± 0,20 c	271,02 ± 2,83 a
<b>4</b>	5,11 ± 0,09 d	2,19 ± 0,02 c	10,83 ± 0,35 d	49,01 ± 2,02 d
<b>5</b>	8,65 ± 0,12 b	3,62 ± 0,27 a	19,47 ± 0,65 b	157,15 ± 1,59 b
<b>6</b>	4,59 ± 0,20 e	2,62 ± 0,11 b	20,28 ± 0,33 a	38,55 ± 0,49 e
<b>7</b>	7,56 ± 0,19 c	3,50 ± 0,11 a	17,33 ± 0,34 c	91,22 b ± 3,97 c
<b>Chapéu-de-couro</b>				
<b>Referência</b>	12,85 ± 0,63 f <sup>1</sup>	0,55 ± 0,04 e	18,13 ± 0,39 e	184,85 ± 0,26 c
<b>8</b>	45,56 ± 0,43 b	12,24 ± 0,41 a	24,25 ± 0,39 b	185,08 ± 4,60 c
<b>9</b>	47,40 ± 0,44 a	8,89 ± 0,27 b	47,06 ± 0,68 a	401,45 ± 18,19 a
<b>10</b>	32,23 ± 0,44 c	2,46 ± 0,04 d	23,69 ± 0,65 b	207,46 ± 1,35 b
<b>11</b>	14,57 ± 0,27 e	0,00 ± 0,00 f	13,44 ± 0,48 f	105,67 ± 5,89 e
<b>12</b>	19,12 ± 0,76 d	5,06 ± 0,11 c	22,71 ± 0,10 c	97,95 ± 8,33 e
<b>13</b>	32,48 ± 0,29 c	2,60 ± 0,15 d	20,11 ± 0,30 d	135,76 ± 7,04 d
<b>Jambolão</b>				
<b>Referência</b>	50,48 ± 1,13 a <sup>1</sup>	2,49 ± 0,04 b	40,98 ± 0,45 d	179,26 ± 1,64 a
<b>14</b>	48,67 ± 0,32 b	2,42 ± 0,07 b	52,53 ± 0,52 b	71,98 ± 1,89 c
<b>15</b>	33,17 ± 0,17 d	2,26 ± 0,04 c	59,47 ± 0,11 a	99,07 ± 5,90 b
<b>16</b>	38,44 ± 0,23 c	2,91 ± 0,08 a	48,14 ± 0,37 c	63,23 ± 3,53 d
<b>Pata-de-vaca</b>				
<b>Referência</b>	15,79 ± 0,68 e <sup>1</sup>	3,42 ± 0,04 e	21,62 ± 0,33 d	170,38 ± 7,44 b
<b>17</b>	19,14 ± 0,33 d	4,95 ± 0,15 d	30,70 ± 1,19 b	199,71 ± 15,83 a
<b>18</b>	41,21 ± 0,07 b	21,75 ± 0,48 a	39,76 ± 1,59 a	169,76 ± 1,50 b
<b>19</b>	18,34 ± 0,03 d	8,25 ± 0,15 c	23,11 ± 0,73 d	205,37 ± 2,41 a
<b>20</b>	16,23 ± 0,05 e	3,47 ± 0,17 e	17,50 ± 0,13 e	129,11 ± 8,23 c
<b>21</b>	34,56 ± 0,94 c	13,60 ± 0,31 b	27,09 ± 0,44 c	141,90 ± 2,39 c
<b>22</b>	44,43 ± 0,76 a	3,34 ± 0,17 e	16,94 ± 0,76 e	134,28 ± 2,10 c

Tabela 3 - Quantificação (fenóis e flavonoides) e atividade antioxidante (CAT e ORAC) das amostras analisadas (continua).

<b>Amostra</b>	<b>Fenóis (mg EAG/g)</b>	<b>Flavonoides (mg EQ/g)</b>	<b>CAT (mg EAA/g)</b>	<b>ORAC (mg ET/g)</b>
<b>Sálvia</b>				
<b>Referência</b>	45,07 ± 0,20 a <sup>1</sup>	10,07 ± 0,45 c	38,00 ± 0,22 c	326,57 ± 10,05 a
<b>23</b>	44,56 ± 0,26 a	13,29 ± 0,34 b	46,88 ± 0,07 b	266,12 ± 12,23 b
<b>24</b>	32,21 ± 0,65 b	6,46 ± 0,01 d	46,37 ± 1,42 b	130,43 ± 5,63 d
<b>25</b>	25,63 ± 0,95 c	5,23 ± 0,11 e	27,92 ± 0,02 e	103,14 ± 7,48 e
<b>26</b>	32,36 ± 0,45 b	3,68 ± 0,04 f	33,80 ± 0,87 d	90,81 ± 15,78 e
<b>27</b>	44,95 ± 0,64 a	21,58 ± 0,34 a	52,86 ± 1,01 a	235,10 ± 15,53 c
<b>Estévia</b>				
<b>Referência</b>	104,60 ± 0,56 a <sup>1</sup>	12,22 ± 0,22 a	44,18 ± 0,54 d	842,42 ± 35,77 a
<b>28</b>	30,91 ± 0,45 d	2,90 ± 0,14 e	18,64 ± 0,34 f	114,96 ± 2,96 e
<b>29</b>	48,61 ± 0,09 b	5,67 ± 0,45 b	53,63 ± 0,87 b	228,95 ± 2,35 d
<b>30</b>	42,60 ± 0,28 c	3,80 ± 0,36 d	42,07 ± 0,30 e	202,84 ± 3,21 d
<b>31</b>	42,58 ± 0,74 c	4,47 ± 0,16 c	49,14 ± 0,37 c	245,38 ± 5,44 c
<b>32</b>	49,12 ± 0,78 b	5,77 ± 0,11 b	55,16 ± 0,57 a	275,60 ± 5,64 b

<sup>1</sup> Médias seguidas pela mesma letra, na coluna, dentro de cada espécie, não diferem entre si pelo Teste de Scott-Knott. **Fonte:** Do autor (2020).

Na tabela 3 pode-se observar que as amostras de referência de canela-de-velho, cavalinha, jambolão, sálvia e estévia apresentaram melhores resultados para fenóis totais e atividades antioxidantes pelo ensaio ORAC em relação às suas respectivas amostras comerciais. A amostra de referência de canela-de-velho também apresentou capacidade antioxidante maior e para a amostra de estévia, o teor de flavonoides foi maior do que suas amostras comerciais.

Para a amostra de sálvia, o teor de fenóis totais não foi tão diferente, mas a atividade antioxidante pelo ORAC foi muito maior na amostra de referência em relação às comerciais. As amostras comerciais 5 e 7 de cavalinha apresentaram teor de flavonoides similar à sua amostra de referência.

Resultados inferiores para todas as variáveis analisadas foram observados para as amostras de referência de chapéu-de-couro e pata-de-vaca, quando comparadas as suas respectivas amostras comerciais.

Todas as amostras de referência apresentaram variação em relação aos teores de compostos fenólicos e atividades antioxidantes pelos métodos CAT e ORAC quando

comparadas as suas amostras comerciais, e nenhuma amostra de referência apresentou resultados superiores em todas as variáveis analisadas.

A variação existente nos teores de compostos fenólicos e conseqüentemente nas atividades antioxidantes de amostras de uma mesma espécie pode ser ocasionada por diversos fatores que influenciam o processo de produção de drogas vegetais. Fatores como a ontogenia, hereditariedade, bem como fatores abióticos e bióticos como: sazonalidade, ciclo circadiano, temperatura e radiação ultravioleta, disponibilidade hídrica e de nutrientes do solo, altitude, composição atmosférica e danos provocados por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos, podem influenciar a quantidade de compostos presentes nas amostras (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; SANTOS, 2010). A estes somam-se ainda variáveis relacionadas ao tipo de cultivo, período de colheita e/ou manejo pós-colheita e o beneficiamento, os quais podem determinar a qualidade da droga vegetal ou do fitoterápico (BOROSKI et al., 2015; DIRAR et al., 2019; MOHIUDDIN, 2019; NCUBE; FINNIE; VAN STADEN, 2012).

No caso de amostras comerciais, Walch et al. (2011) consideram ser difícil explicar os possíveis fatores que ocasionam as variações entre as amostras e que interferem no potencial antioxidante, devido ao fato de informações sobre a origem, o tipo de cultivo ou de coleta, bem como o estágio de desenvolvimento da espécie, a época e horário de coleta e informações sobre o beneficiamento são desconhecidas e não estão disponíveis ao consumidor. Para as amostras de referência utilizadas, muitos fatores também são desconhecidos devido à escassez de dados na literatura, dificultando inferir os motivos que ocasionaram a variação entre amostras comerciais e de referência.

#### **4 CONCLUSÃO**

Conclui-se que as espécies estudadas apresentaram compostos fenólicos e atividade antioxidante, sugerindo que o uso destas espécies pode auxiliar no tratamento e prevenção e complicações da diabetes. Entretanto, foi observada muita variação entre amostras comerciais de mesma espécie, o que indica a baixa qualidade das amostras avaliadas, ausência de padronização nos teores de compostos fenólicos e diferenças significativas na atividade antioxidante.

Portanto, é necessário estudar e compreender os fatores que influenciam a cadeia produtiva de plantas medicinais afim de prevenir alterações no teor de compostos fenólicos e conservar a atividade antioxidante. A definição e implementação de processos de padronização na cadeia produtiva de plantas medicinais contribui significativamente para a melhoria da

qualidade destes produtos, garantindo que matérias primas de origem vegetal apresentem composição química conhecida, assegurando a eficácia e segurança do uso para auxiliar o tratamento e prevenção de doenças como a diabetes.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro e concessão de bolsas de estudo.

## **REFERÊNCIAS**

AHN, M. R. et al. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China. **Food Chemistry**, v. 101, n. 4, p. 1383–1392, 2007.

ALBUQUERQUE, U. P. de. et al. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 110, n. 1, p. 76-91, mar. 2007.

ARULSELVAN, P. et al. Antidiabetic therapeutics from natural source: A systematic review. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 4, n. 4, p. 607-617, oct-dec. 2014.

BAHADORAN, Z.; MIRMIRAN, P.; AZIZI, F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. **Journal of diabetes & metabolic disorders**, v. 12, n. 1, p. 43, aug. 2013.

BARBOSA, J. C.; MALDONADO JÚNIOR, W. **Software AgroEstat**: Sistema de análises estatísticas de ensaios agronômicos. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, Brasil, 2009.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, ago. 2010.

BOROSKI, M. et al. **Antioxidantes-Princípios e Métodos Analíticos**. 1ª ed., Curitiba: Ed. Appris, 2015.

DÁVALOS, A.; GÓMEZ-CORDOVÉS, C.; BARTOLOMÉ, B. Extending applicability of the oxygen radical absorbance capacity (ORAC– fluorescein) assay. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 52, n. 1, p. 48-54, 2004.

DIRAR, A. I. et al. Effects of extraction solvents on total phenolic and flavonoid contents and biological activities of extracts from Sudanese medicinal plants. **South African Journal of Botany**, v. 120, p. 261-267, jan. 2019.

DLUZNIEWSKI, F. d. S.; MÜLLER, N. T. G. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas no município de sete de setembro, Rio Grande do Sul, Brasil. **PERSPECTIVA, Erechim**, v. 42, n.157, p. 49-61, mar. 2018.

ECKER, A. et al. Effect of *Syzygium cumini* and *Bauhinia forficata* aqueous-leaf extracts on oxidative and mitochondrial parameters in vitro. **EXCLI journal**, v. 14, p. 1219-1231, nov. 2015.

EREJUWA, O. O. Oxidative stress in diabetes mellitus: is there a role for hypoglycemic drugs and/or antioxidants?. In: Oxidative stress and diseases. **IntechOpen**, p. 217-246, 2012.

FARIAS, M.R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: C.M.O. Simões. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 12. Ed. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2010, cap.12, 263-288 p.

FEIJÓ, A. M. et al. Plantas medicinais utilizadas por idosos com diagnóstico de Diabetes mellitus no tratamento dos sintomas da doença Medicinal. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 1, p. 50-56, 2012.

GAWEL-BĘBEN, K. et al. *Stevia rebaudiana* Bert. leaf extracts as a multifunctional source of natural antioxidants. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 5468-5486, mar. 2015.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374, oct.2007.

GUA, J. et al. Studies for Component Analysis, Antioxidative Activity and  $\alpha$ -glucosidase Inhibitory Activity from *Equisetum arvense*. **Applied Biological Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 77-81, mar. 2006.

HASANEIN, P.; FELEHGARI, Z.; EMAMJOMEH, A. Preventive effects of *Salvia officinalis* L. against learning and memory deficit induced by diabetes in rats: Possible hypoglycaemic and antioxidant mechanisms. **Neuroscience letters**, v. 622, p. 72-77, may. 2016.

KUKRIĆ, Z. et al. Total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. **Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly/CICEQ**, v. 19, n. 1, p. 37-43, 2013.

LEMUS-MONDACA, R. et al. Antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory potential of *Stevia rebaudiana* leaves: effect of different drying methods. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, v. 11, p. 37-46, nov. 2018.

LEOPOLDINI, M.; RUSSO, N.; TOSCANO, M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. **Food Chemistry**, v. 125, n. 2, p. 288-306, mar. 2011.

LUNARDI, R. F. et al. In vitro antioxidant capacity of tea of *Echinodorus grandiflorus*, "leather hat," in Wistar rat liver. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 86, n. 3, p. 1451-1462, sept. 2014.

MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A; WATKINS III, J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, v. 17, n. 1, p. 24-38, feb. 2003.

MELO, J. G. et al. Qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). **Acta botanica brasílica**, v. 21, n. 1, p. 27-36, 2007.

MILUTINOVIĆ, M. et al. Microwave-assisted extraction for the recovery of antioxidants from waste *Equisetum arvense*. **Industrial Crops and Products**, v. 61, p. 388-397, nov. 2014.

MIMICA-DUKIC, N. et al. Phenolic compounds in field horsetail (*Equisetum arvense* L.) as natural antioxidants. **Molecules**, v. 13, n. 7, p. 1455-1464, july. 2008.

MOHIUDDIN, A. K. Environmental impact of secondary metabolism in medicinal plants. **Journal of Global Biosciences**, v. 8, n. 1, p. 5890-5899, 2019.

MOLDOGAZIEVA, N. T. et al. ROS and RNS signalling: adaptive redox switches through oxidative/nitrosative protein modifications. **Free radical research**, v. 52, n. 5, p. 507-543, apr. 2018.

NCUBE, B.; FINNIE, J. F.; VAN STADEN, J. Quality from the field: the impact of environmental factors as quality determinants in medicinal plants. **South African Journal of Botany**, v. 82, p. 11-20, sept. 2012.

ORTÍZ-MARTINEZ, D. M. et al. *Miconia* sp. increases mRNA levels of PPAR gamma and inhibits alpha amylase and alpha glucosidase. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, Article ID 5123519, p. 1-6, 2016.

OU, B.; HAMPSCH-WOODILL, M.; PRIOR, R. L. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *J. Agric. Food Chem.*, v. 49, n. 10, p. 4619-4626, sept. 2001.

PALLAG, A. et al. Analysis of phenolic compounds composition by HPLC and assessment of antioxidant capacity in *Equisetum arvense* L. extracts. **Revista de Chimie**, v. 67, n. 8, p. 1623-1627, 2016.

PARK, J.; JANG, H-J. Anti-diabetic effects of natural products an overview of therapeutic strategies. **Molecular & Cellular Toxicology**, v. 13, n. 1, p. 1-20, mar. 2017.

PEREIRA, O. et al. *Salvia elegans*, *Salvia greggii* and *Salvia officinalis* Decoctions: Antioxidant Activities and Inhibition of Carbohydrate and Lipid Metabolic Enzymes. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3169, dec. 2018.

PIERONI, L. G. et al. Antioxidant activity and total phenols from the methanolic extract of *Miconia albicans* (Sw.) Triana leaves. **Molecules**, v. 16, n. 11, p. 9439-9450, nov. 2011.

PRIETO, P.; PINEDA, M.; AGUILAR, M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the

determination of vitamin E. **Analysis Biochemistry**, Oxford, v. 269, n. 2, p. 337-341, may. 1999.

RAHIMI, R. et al. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 59, n. 7, p. 365-373, ago. 2005.

ROCHA, F. D. et al. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. **Rev Bras Farm**, v. 87, n. 2, p. 49-54, 2006.

ROJAS, J.; BUITRAGO, A. Antioxidant Activity of Phenolic Compounds Biosynthesized by Plants and Its Relationship With Prevention of Neurodegenerative Diseases. In: Bioactive Compounds. **Woodhead Publishing**, 2019. p. 3-31.

RUIZ-RUIZ, J. C. et al. Antidiabetic and antioxidant activity of *Stevia rebaudiana* extracts (Var. Morita) and their incorporation into a potential functional bread. **Journal of food science and technology**, v. 52, n. 12, p. 7894-7903, dec. 2015.

SALGUEIRO, A. C. F. et al. Effects of *Bauhinia forficata* tea on oxidative stress and liver damage in diabetic mice. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, Article ID 8902954, p. 1- 9, 2016.

SALGUEIRO, A. C.F et al. Predictive antidiabetic activities of plants used by persons with Diabetes mellitus. **Complementary therapies in medicine**, v. 41, p. 1-9, dec. 2018.

SANTANA, B. F. de; VOEKS, R. A.; FUNCH, L. S. Ethnomedicinal survey of a maroon community in Brazil's Atlantic tropical forest. **Journal of ethnopharmacology**, v. 181, p. 37-49, apr. 2016.

SANTOS, I. V.; COUTO, L. P. da S. M. Caracterização química e avaliação da atividade antioxidante do extrato seco de *Miconia albicans* (Sw.) Triana (Melastomataceae). São Cristóvão, SE, 2018, p. 42. Monografia (graduação em Farmácia) – Departamento de Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2018.

SANTOS, R.I. dos. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: C.M.O. Simões. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 12<sup>a</sup>. Ed. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2010, cap.12, 403-434 p.

SHU, A. D.; SHOELSON, S. E. Farmacologia do pâncreas endócrino e homeostasia da glicose. In: GOLAN, D. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, p. 1100 -1132.

SHUKLA, S. et al. Antioxidant ability and total phenolic content of aqueous leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bert. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 64, n. 7-8, p. 807-811, nov. 2012.

SINDHI, V. et al. Potential applications of antioxidants—A review. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 9, p. 828-835, sept. 2013.

SLINKARD, K.; SINGLETON, V. Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods. **American Journal of Enology and Viticulture**, Califórnia, v. 28, n. 1, p. 49–55, jan. 1977.

SOUZA, C. D. D.; FELFILI, J. M. The utilization of medicinal plants in the region of Alto Paraíso of Goiás, GO, Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 1, p. 135-142, jan-mar. 2006.

SUKMASARI, S. et al. Total phenolic content, flavonoid content, and antioxidant capacity of *Syzygium cumini* (L.) Skeels leaves grown in Wonosobo, Java, Indonesia and comparison against current findings of *Syzygium cumini* leaves and *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp leaves. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 1, p. 31-35, jan. 2018.

TADHANI, M. B.; PATEL, V. H.; SUBHASH, Rema. In vitro antioxidant activities of *Stevia rebaudiana* leaves and callus. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20, n. 3-4, p. 323-329, may. 2007.

TROJAN-RODRIGUES, M. et al. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 155-163, jan. 2012.

VIJAY, P.; VIMUKTA, S. The role of natural antioxidants in oxidative stress induced diabetes mellitus. **Research Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 3 n.4, p.1-6, apr. 2014.

WALCH, S. G. et al. Antioxidant capacity and polyphenolic composition as quality indicators for aqueous infusions of *Salvia officinalis* L. (sage tea). **Frontiers in pharmacology**, v. 2, p. 79, dec. 2011.

WHAYNE, T. F.; SAHA, S. P.; MUKHERJEE, D. Antioxidants in the practice of medicine; what should the clinician know?. **Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets**, v. 16, n. 1, p. 13-20, apr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999.

YEUNG, A. W. K. et al. Antioxidants: Scientific Literature Landscape Analysis. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, Article ID 8278454, p.1- 11, jan. 2019.

ZHANG, Y. J. et al. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 21138-21156, nov. 2015.

**ARTIGO 2**

**ANÁLISE DE EMBALAGENS, DE CARACTERÍSTICAS  
ORGANOLÉPTICAS E DA PUREZA DE DROGAS VEGETAIS  
COMERCIALIZADAS PARA DIABETES**

**Artigo formatado de acordo com a NBR 6022 (ABNT, 2003), conforme  
orientação do Manual de Normalização da UFLA**

## RESUMO

O uso de plantas medicinais no tratamento de doenças é uma prática antiga bastante utilizada pela população. No entanto, a maioria dos produtos disponíveis no mercado ainda apresenta baixa qualidade. O presente trabalho teve por objetivo analisar as embalagens e rótulos, a característica organoléptica e determinar o material estranho de drogas vegetais comercializadas para tratar diabetes. Foram adquiridas amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca, espécies com indicação popular para tratar diabetes e que constam na lista do RENISUS. A análise de embalagens e rótulos foi realizada com base na RDC nº 26/2014 e na RDC nº 66/2014. A 5ª edição da Farmacopeia Brasileira foi utilizada para orientação quanto ao procedimento de determinação de matéria estranha e para elaboração do questionário utilizado na avaliação da análise organoléptica. Os resultados demonstram que 100% das amostras não apresentaram conformidade em relação as informações técnicas exigidas para as embalagens e 69,23% foram reprovadas pelos avaliadores quanto ao exame visual e ao odor. Apenas a amostra J1 de jambolão estava dentro do limite de 2% m/m quanto à quantidade de material estranho presente na amostra. Concluiu-se que as amostras analisadas foram vendidas na categoria de alimentos, o que indica que as legislações de controle de qualidade requeridas para chás medicinais não são cumpridas comprometendo a qualidade do produto e colocando em risco a saúde do consumidor. Portanto, as amostras comerciais analisadas apresentaram baixa qualidade e estão em desacordo com as exigências da Farmacopeia Brasileira 5ª edição e da legislação atual para drogas vegetais.

**Palavras-chave:** Avaliação da qualidade. *Equisetum arvense*. *Syzygium cumini*. *Bauhinia forficata*.

## ABSTRACT

The use of medicinal plants to treat diseases is an old practice widely used by the population. However, a great number of products on the market still have low quality. The present work aimed to analyze the packaging and labels, organoleptic characteristics and to determine the foreign material of herbal drugs marketed to treat diabetes. Commercial samples of “cavalinha”, “jambolão” and “pata-de-vaca” were purchased. These are species popularly use to treat diabetes and listed on the RENISUS. The analysis of packaging and labels was carried out based on (RDC n° 26/2014 and n° RDC 66/2014). The 5<sup>th</sup> edition of the Brazilian Pharmacopoeia was used for guidance on the procedure of the evaluation of foreign material and for the elaboration of a sensory evaluation questionnaire. The results demonstrate that 100% of the samples are not in conformity to the technical information required for the packages. Moreover, 69.23% were disapproved by the evaluators regarding the visual examination and the odor. Only the sample J1 of “jambolão” was within the limit of 2% w/w, concerning the amount of foreign material as established in Brazilian Pharmacopoeia. Therefore, it was concluded that the samples were sold in the food category, which indicates that the quality control laws required for medicinal teas are not met, compromising the quality of the product and putting the health of the consumers at risk. Thus, the commercial samples analyzed have low quality and are not following the requirements of the 5<sup>th</sup> edition of the Brazilian Pharmacopoeia and the current legislation for herbal drugs.

**Keywords:** Quality assessment. *Equisetum arvense*. *Syzygium cumini*. *Bauhinia forficata*.

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais e de preparações à base de plantas é uma prática que advém dos primórdios da medicina e está fundamentada em conhecimentos acumulados por gerações, que durante séculos constituíram a base para o tratamento de inúmeras doenças (BRASIL, 2006). As preparações à base de plantas medicinais são normalmente administradas na forma de chás, preparados como infusão ou decocção. A parte mais utilizada pela população são as folhas (BARBOSA et al., 2017; BIESKI et al., 2015; SANTOS; VILANOVA, 2017).

No Brasil, várias espécies relatadas para tratar diabetes têm sido estudadas com o intuito de verificar seus efeitos terapêuticos e mecanismos de ação. Algumas espécies e/ou gêneros constam da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) que tem por finalidade orientar pesquisas e estudos, principalmente de espécies nativas, procurando identificar demandas em relação a produção de medicamentos fitoterápicos, a produção de publicações técnico científicas e a necessidade de modificação e/ou criação de legislações específicas. Dentre os gêneros da lista do RENISUS destacam-se *Syzygium* spp. e *Bauhinia* spp., dos quais as espécies *Syzygium cumini* e *Bauhinia forficata* têm sido amplamente citadas na literatura em relação ao seu uso para diabetes. Também no RENISUS encontra-se a espécie *Equisetum arvense* utilizada para tratar diabetes (BRASIL, 2009; PATEL et al., 2012; SALGUEIRO et al., 2018; TROJAN-RODRIGUES et al., 2012).

Nos últimos anos, observou-se aumento da procura por plantas medicinais e produtos naturais em geral (MELO et al., 2007). Esses produtos são frequentemente considerados mais saudáveis, menos tóxicos e com menos efeitos colaterais e/ou adversos que os sintéticos (ARULSELVAN et al., 2014). Entretanto, efeitos indesejados relacionados ao uso de medicamentos à base de plantas medicinais têm sido frequentes, o que pode ser consequência da baixa qualidade dos produtos disponíveis no mercado (WHO, 2003, 2007).

Nesse sentido, Balbino e Dias (2010) realizaram um levantamento de notificações de eventos adversos do uso de plantas medicinais e seus derivados no Sistema Nacional de Farmacovigilância, entre os anos de 1999 e 2009. Nesse estudo, foi observado que um terço das notificações estava relacionada ao uso de plantas medicinais ou seus derivados sem registro na Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Estes produtos podem causar, efeitos indesejados devido à presença de contaminação, substituição e adulteração, ou ainda pela incorreta identificação da espécie, falta de padronização e uso sem orientação (ARNOUS; SANTOS; BEINNER, 2005).

De acordo com a legislação brasileira, todos os processos, desde a produção até a comercialização de produtos à base de plantas medicinais é regulamentada pela ANVISA. Podendo se enquadrar em produtos farmacêuticos ou alimentícios (CARVALHO et al., 2012; LIMA; GOMES, 2014). A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26/2014 é a norma vigente sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro ou notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, no âmbito farmacêutico. De acordo com essa normatização, a produção, comercialização e o consumo dos medicamentos fitoterápicos estão condicionados a um registro. Entretanto, conforme o previsto no Art. 22 do Decreto nº 8.077/2013, os chás medicinais que se referem às plantas medicinais sob a forma de droga vegetal, são dispensados de registro, devendo ser apenas notificadas na categoria de produto tradicional fitoterápico (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2018).

No entanto, devido à maior facilidade na aquisição de registro, as drogas vegetais oriundas de plantas medicinais são comercializadas como alimentos (GOMES; ELPO; NEGRELLE, 2007). Assim sendo, as plantas medicinais utilizadas com indicações terapêuticas normalmente são vendidas na forma de chás. De acordo com a RDC Anvisa nº 277, de 22 de setembro de 2005 o chá é definido como: “ produto constituído de uma ou mais partes de espécie (s) vegetal (is) inteira (s), fragmentada (s) ou moída (s), com ou sem fermentação, tostada (s) ou não (...)”, que podem ser adicionados de aroma ou especiarias (BRASIL, 2005). Dessa maneira não é necessário que se cumpram os parâmetros de qualidade para fins farmacêuticos estabelecidos por Farmacopeias e Códigos Oficiais (FARIAS, 2010), comprometendo a eficácia, segurança e qualidade de drogas vegetais com indicações terapêuticas utilizadas pela população.

Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo avaliar parâmetros relacionados à qualidade de drogas vegetais utilizadas para tratar diabetes e que constam da lista do RENISUS.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Material vegetal**

Amostras comerciais de drogas vegetais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca que são espécies que apresentam indicação popular para tratar diabetes e que constam da lista do RENISUS, foram adquiridas em novembro de 2017 em farmácias e lojas de produtos naturais a partir do nome popular e de acordo com a disponibilidade no momento de aquisição (Tabela 1).

Tabela 1 - Lista das amostras comerciais avaliadas.

<b>Nome popular</b> <i>Nome científico</i>	<b>Local de aquisição</b>	<b>Código das amostras</b>
<b>Cavalinha</b> <i>Equisetum arvense</i>	Ribeirão Preto- SP	<b>C1</b>
	Lavras - SP	<b>C2</b>
	Lavras – SP	<b>C3</b>
	Lavras - SP	<b>C4</b>
<b>Jambolão</b> <i>Syzygium cumini</i>	Ribeirão Preto – SP	<b>J1</b>
	Lavras – SP	<b>J2</b>
	Lavras – SP	<b>J3</b>
<b>Pata-de-vaca</b> <i>Bauhinia forficata</i> Link	Ribeirão Preto – SP	<b>P1</b>
	Lavras – SP	<b>P2</b>
	Lavras – SP	<b>P3</b>
	Lavras – SP	<b>P4</b>
	Lavras – SP	<b>P5</b>
	Lavras – SP	<b>P6</b>

**Fonte:** Do autor (2020).

Amostras referências foram coletadas no horto de plantas medicinais da Universidade Federal de Lavras (UFLA) localizado nas coordenadas geográficas de 21°13'48.8" latitude sul e 44°58'28.5" latitude oeste, com altitude média de 921 no município de Lavras, MG. Foram preparadas exsiccatas das espécies e depositadas no Herbário PAMG, da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (EPAMIG), sob número de registro: PAMG 58402 para Cavalinha (*Equisetum arvense* L.), PAMG 58579 para Jambolão (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) e PAMG 58395 para Pata-de-vaca (*Bauhinia forficata* Link) (Anexo A e B).

## 2.2 Análise de embalagens e rótulos

As embalagens de drogas vegetais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca foram analisadas para averiguar o atendimento às exigências da RDC nº 26/2014 que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, juntamente com a RDC nº 66/2014 que determina as informações a serem disponibilizadas no folheto informativo do produto tradicional fitoterápico. De acordo com essa resolução o “chá medicinal” deve ser notificado ou registrado como produto tradicional fitoterápico (BRASIL, 2014a, 2014b).

## **2.3 Exame visual e odor**

A avaliação das características organolépticas foi realizada com base na metodologia sugerida pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a). De acordo com os parâmetros descritos na Farmacopeia elaborou-se um questionário contendo 14 questões sobre as características ligadas ao aspecto visual (tamanho, superfície, textura, fratura, cor e odor), além de uma questão sobre a aprovação pelo avaliador para cada amostra analisada. As questões possuíam respostas com alternativas objetivas e discursivas (Anexo C e D). O questionário elaborado foi aplicado a um grupo de 10 avaliadores. No dia da avaliação 3 gramas de folhas foram retiradas do material vegetal previamente limpo e homogeneizado, e dispostas em placas de Petri sobre um papel sulfite branco. A avaliação foi realizada sob a luz do dia como indicado pela Farmacopeia 5ª edição. As amostras comerciais foram comparadas com uma amostra de referência seca em estufa a 35 °C. Antes do início da avaliação todo o material foi devidamente separado e organizado conforme a espécie e os avaliadores foram orientados em relação ao questionário e a imparcialidade nas respostas.

## **2.4 Determinação de material estranho**

A determinação de matéria estranha foi realizada seguindo metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a). Todo o conteúdo das amostras foi espalhado em camadas finas sobre uma bandeja de superfície lisa e os materiais estranhos à droga foram separados manualmente, primeiramente a olho nu e posteriormente com o auxílio de lupa manual. Todo material considerado estranho, como insetos, terra, areia, dentre outros foram retirados e listados. Partes da planta diferentes daquelas indicadas para uso e partes de outras espécies vegetais foram separadas. O material estranho separado foi então pesado e determinou-se a porcentagem baseada no peso de amostra submetida ao ensaio.

# **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## **3.1 Análise de embalagens e rótulos**

As embalagens adquiridas foram analisadas de acordo com a RDC nº 26/2014, que considera drogas vegetais como chás medicinais que devem ser registradas ou notificadas como produto tradicional fitoterápico. Além disso esses produtos devem conter embalagem primária,

embalagem secundária e folheto informativo. A embalagem visa proteger contra o efeito da luz, umidade e de contaminação e deve apresentar lacre ou selo de segurança (BRASIL, 2014a).

A maioria das embalagens não apresentava proteção contra a luz, sendo embaladas em pacotes plásticos transparentes (Tabela 2). Em estudo de análise de embalagens Santos et al. (2018) observaram a ausência da menção de proteção à luz em 100% dos rótulos avaliados. De acordo com os autores a exposição à luz pode comprometer o frescor, paladar, aroma e as características originais dos metabólitos.

Tabela 2 - Características exigidas para a embalagem pela RDC nº 26/2014 apresentadas em 13 amostras comerciais analisadas.

Características avaliadas	Presente %
Proteção contra o efeito da luz	15,4
Proteção contra umidade	84,6
Lacre ou selo de segurança	61,5
Folheto informativo	0
Embalagem secundária	0
Doses individualizadas	0
Dosadores individuais	0

**Fonte:** Do autor (2020).

Das embalagens avaliadas 61,5% apresentavam lacre e 84,6% proteção contra umidade. O lacre permite que o produto embalado não entre em contato com o meio externo, prevenindo da umidade e da contaminação. Embalagens sem lacres e adquiridas a granel estão mais sujeitas à umidade e à contaminação por microrganismos porque, nesses estabelecimentos os produtos ficam expostos em vasilhas plásticas que são frequentemente abertas e manuseadas pelos vendedores, além de estarem diretamente expostos à luz.

Das embalagens analisadas, nenhuma possuía doses individuais, dosadores, folheto informativo e embalagem secundária. A ausência de folheto informativo foi observada em estudo semelhante para todas as embalagens de droga vegetal adquiridas em farmácias e drogarias do município de Ijuí no Rio grande do Sul (COLET et al., 2015). O folheto informativo exigido pela RDC nº 66/2014, deve apresentar informações exclusivas não presentes na embalagem primária e/ou embalagem secundária. Essas informações se referem à parte da planta utilizada, posologia, indicação e orientação de uso, informações sobre intoxicação, dentre outras (BRASIL, 2014b).

As embalagens não apresentavam folheto informativo. Entretanto, algumas informações estavam disponíveis, como a parte da planta utilizada e a posologia, presentes em 15,4% das embalagens. Em 46,2% das embalagens a parte da planta utilizada era mencionada juntamente

à orientação quanto a forma de preparação. A ausência de informação quanto à parte da planta utilizada e ao modo de preparo pode provocar dúvidas e erros, levando à ineficácia terapêutica e ao risco de toxicidade (COLET et al., 2015).

O produto tradicional fitoterápico deve possuir embalagem primária e secundária. Na ausência da embalagem secundária, todas as informações devem estar presentes na embalagem primária (BRASIL, 2014a). Portanto, por não possuir embalagem secundária, todas as informações foram analisadas na embalagem primária, como observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Informações da embalagem primária e/ou secundária exigidas pela RDC nº 26/2014 apresentadas em 13 amostras comerciais analisadas.

<b>Embalagem primária</b>	<b>Presente %</b>
Nome comercial	0
Nomenclatura popular	100
Nomenclatura botânica	53,8
Nome da empresa ou logomarca	61,5
Telefone de serviço de atendimento ao consumidor (SAC)	46,2
Lote	53,8
Prazo de validade	84,6
Concentração: dose individual da droga	0
Via de administração	0
<b>Embalagem secundária</b>	<b>Presente %</b>
Nome e endereço da empresa do registro/notificação	46,2
Nome e endereço do fabricante	0
Nome e endereço responsável pela embalagem	15,4
Responsável técnico	15,4
Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ)	61,5
Notificação da ANVISA	46,2
Data de fabricação	61,5
Código de barras	84,6
Cuidados de conservação e armazenamento	7,7
Sigla “MS” e número de registro do Ministério da Saúde	0
Frase: Produto tradicional fitoterápico	0
Orientação para procura de profissional da saúde	15,4
Informação para criança	7,7
Informação para gestantes	7,7
Informação para idoso	0
Informação sobre uso prolongado	0
Forma farmacêutica	15,4
Forma de utilização	46,15
Contraindicações	0

**Fonte:** Do autor (2020).

De acordo com as informações contidas na Tabela 3, apenas 7,7% das embalagens possuíam informações sobre a conservação do produto. A ausência de orientação leva ao acondicionamento incorreto e pode ocasionar perda da atividade terapêutica, além do risco de contaminação por microrganismos.

Nenhuma embalagem apresentava nome comercial, concentração, via de administração, nome e endereço do fabricante, registro do ministério da saúde, frase mencionando ser produto tradicional fitoterápico, informação sobre uso para idosos, uso prolongado e contraindicações. Apenas em 15,4% das amostras havia orientação para a procura de profissional da saúde e em apenas 7,7% informações de uso para crianças e gestantes. A forma de utilização, como infusão ou decocção, foi mencionada em 46,15% das embalagens. A forma farmacêutica foi mencionada em apenas 15,4% das amostras, mas a informação estava incorreta porque constava ser um extrato seco. De acordo Santos et al. (2018), a ausência de dados nos produtos comercializados demonstra descaso devido à falta de informações ao consumidor, o que pode induzir ao uso incorreto dos produtos e riscos à saúde.

Todas as embalagens apresentavam nome popular e 53,8% nomenclatura botânica. A maioria das embalagens sem nomenclatura botânica foi adquirida a granel sendo vendidas apenas pelo nome popular. Para as amostras adquiridas em embalagens lacradas, que apresentavam nomenclatura botânica, algumas embalagens apresentavam grafia incorreta, infringindo as regras da nomenclatura botânica, enquanto outras apresentavam apenas o gênero. A aquisição de drogas vegetais apenas pelo gênero pode comprometer a eficácia desejada em relação ao produto, visto que algumas espécies pertencentes ao mesmo gênero não apresentam a mesma atividade biológica. Além disso, gêneros como o da *Bauhinia* apresentam cerca de 300 espécies (BONILHA et al., 2015), conhecidas pelo mesmo nome popular (pata-de-vaca) mas com variações na composição química (FERRERES et al., 2012).

Prazo de validade, data de fabricação, lote e código de barras estavam presentes em 84,6%, 61,5%, 53,80% e 84,6% das embalagens, respectivamente. A ausência do lote nas embalagens impossibilita a rastreabilidade do produto (SANTOS et al., 2018) e o conhecimento do processo de produção.

O nome e o registro do responsável técnico estavam presentes em apenas 15,4% das embalagens. De acordo com Colet et al. (2015) a ausência do responsável técnico é um dado preocupante, pois significa que não há um profissional responsável pela avaliação dos processos, comprometendo a qualidade dos produtos comercializados.

O nome da empresa ou logomarca estava presente na maioria das embalagens, porém nem todas apresentavam endereço e telefone para contato. A informação sobre o fabricante

estava ausente em 100% das embalagens, o que impossibilita o conhecimento das empresas responsáveis pelo cultivo e beneficiamento. Na maior parte das embalagens (46,2%) a empresa declara ser a detentora do registro/notificação. Em apenas 15,4% das embalagens a empresa declarou ser responsável por embalar o produto, não mencionando nenhuma outra informação quanto ao fabricante ou empresa que possui o registro.

O CNPJ constava em 61,5% das amostras e a notificação da ANVISA em 46,2%. Consultando o CNPJ informado nas embalagens foi possível verificar que os produtos eram vendidos por empresas alimentícias. Esta observação, também foi confirmada pela notificação da ANVISA presente em algumas embalagens, sendo os produtos da categoria de alimentos, portanto, isentos de registro de acordo com a RDC nº 23/2000. Entretanto, a RDC nº 23/2000 foi revogada totalmente, sendo vigente a RDC nº 27/2010.

Outra informação presente em algumas embalagens foi rotulagem nutricional, conforme a RDC nº 360/2003 que dispõe sobre o regulamento técnico de alimentos embalados (BRASIL, 2000, 2003, 2010b).

Foi possível verificar que as amostras analisadas são comercializadas como chás alimentícios de acordo com a RDC nº 277/2005 e consideradas isentas de registro pela RDC nº 27/2010. Porém, *Equisetum arvense*, *Syzygium cumini*, *Bauhinia forficata* não estão presentes na lista de espécies consideradas chás (BRASIL, 2005, 2010b, 2010c) e não fazem parte da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado ou da lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado disponível pela Instrução normativa IN nº 2, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014c). Portanto, deveriam ser registradas ou notificadas como produto tradicional fitoterápico na categoria de chás medicinais, de acordo com a RDC nº 26/2014.

Gomes, Elpo e Negrelle (2007) sugerem que devido à maior facilidade de aquisição de registro como chás alimentícios, espécies consideradas medicinais são vendidas nesta categoria de produtos. Isso pode ocorrer devido ao fato da legislação permitir que outras espécies que não constam da lista sejam comercializadas como chás. Entretanto, vale destacar que, de acordo com essa legislação, nenhuma dessas espécies deve conter alegações terapêuticas ou medicamentosas no rótulo (BRASIL, 2005, 2010a, 2010b). No entanto, mesmo não apresentando no rótulo e/ou na embalagem indicação terapêutica, o uso das folhas das espécies analisadas é medicinal e não alimento ou condimentar.

A ausência de informações nas embalagens pode comprometer o uso, uma vez que equívocos relacionados ao uso e à forma de preparo podem ocorrer com frequência. Mesmo que as espécies disponibilizadas apresentem efeitos terapêuticos comprovados, isso não garante

o uso seguro. A segurança no uso, está associada ao cultivo, beneficiamento, acondicionamento e disponibilização de informações sobre uso seguro e racional (COLET et al., 2015). Nesse sentido, o esclarecimento da população, dos produtores e do setor regulatório quanto à legislação de produtos à base de espécies vegetais é de extrema importância para a área de saúde pública (LIMA; GOMES, 2014).

### **3.2 Exame visual e odor**

A avaliação das características organolépticas se assemelha a análise sensorial utilizada para alimentos. No setor de alimentos, a análise sensorial é utilizada para avaliar a aceitabilidade e a qualidade do produto, sendo de grande importância para o controle de qualidade (TEIXEIRA, 2009). A avaliação das características organolépticas consta da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, como procedimento a ser realizado na avaliação da qualidade de drogas vegetais (BRASIL, 2010a). No entanto, a ausência de monografias dificulta a análise organoléptica da maioria das espécies medicinais disponíveis no mercado e compromete a avaliação da qualidade.

Para a avaliação das características organolépticas a partir do exame visual e do odor, elaborou-se um questionário, do qual as respostas transcritas representaram a moda das respostas dos 10 avaliadores, ou seja, as respostas que apareceram com maior frequência como o observado nas Tabelas 4 e 5.

De acordo com as Tabelas 4 e 5, as amostras apresentaram grande variação de tamanho, enquanto que o tipo de fragmento predominante para a maioria era o rasurado. Na amostra C2, as respostas dos avaliadores se dividiram entre rasurada (50%) e triturada (50%), para a P2, 78% dos avaliadores responderam íntegra e para a amostra P5 89% responderam triturada. Em relação à padronização da fragmentação, os avaliadores consideraram que 84,61% das amostras não apresentavam padronização, ou seja, continham tamanhos diversos. Apenas as amostras C4 e P2 apresentaram padronização de fragmentação.

Tabela 4 - Exame visual e odor de amostras comerciais de cavalinha e jambolão.

Característica organoléptica		Amostra de Cavalinha <sup>1</sup>				Amostra de Jambolão		
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	J <sub>1</sub>	J <sub>2</sub>	J <sub>3</sub>
Tamanho	Tipo de fragmentação predominante	Rasurada (70 %)	Ras./Trit. (50/50 %)	Rasurada (75 %)	Rasurada (67 %)	Rasurada (60 %)	Rasurada (90 %)	Rasurada (90 %)
	Fragmentação padronizada	Sim/Não (50 %/50%)	Não (80 %)	Não (86 %)	Sim (67 %)	Não (56 %)	Não (90 %)	Não (88 %)
	Tamanho dos fragmentos	1 a 2 cm (46 %)	2 a 3 cm (40 %)	1 a 3 cm (60 %)	2 a 3 cm (55 %)	< 1 cm (50 %)	> 5 cm (50 %)	2 a 4 cm (50 %)
Cor	Cor em relação à amostra padrão	Distinta (80 %)	Distinta (90 %)	Distinta (100 %)	Distinta (89 %)	Distinta (100 %)	Distinta (90 %)	Distinta (100 %)
	Variação em relação à amostra padrão	Mais clara (54 %)	Mais clara (38 %)	Mais clara (38 %)	Mais clara (50 %)	Mais escura (73 %)	Mais escura (60 %)	Mais escura (73 %)
Superfície Textura e Fratura	Superfície e textura do material	Duro (56 %)	Duro (80 %)	Duro (56 %)	Duro (78 %)	Duro (90 %)	Duro (90 %)	Duro (90 %)
	Resistência do material ao dobramento	Não frágil (40 %)	Não frágil (45 %)	Não frágil (36 %)	Não frágil (56 %)	Quebradiço (60 %)	Quebradiço (60 %)	Quebradiço (82 %)
	Aparência da superfície da fratura	Lisa (44 %)	Lisa / Rugosa (33/33 %)	Lisa (44 %)	Lisa (44 %)	Lisa (50 %)	Lisa (36 %)	Lisa (70 %)
	Aparência da superfície da amostra	Lisa (44 %)	Lisa (36 %)	Lisa (40 %)	Lisa (44 %)	Lisa (50 %)	Lisa (60 %)	Lisa (50 %)
	Consistência da amostra	Rígida (50 %)	Membranácea (60 %)	Membranácea (56 %)	Rígida (44 %)	Membranácea (50 %)	Membr./rígida (45/45 %)	Membr./rígida (44/44 %)
Odor	Intensidade do odor	Fraco (56 %)	Fraco (50 %)	Médio (33 %)	Fraco (44 %)	Fraco (60 %)	Fraco (50 %)	Fraco (60 %)
	Sensação causada pelo odor	Aromático (67 %)	Aromático (78 %)	Aromático (56 %)	Arom./Ranç. (33/33 %)	Aromático (67 %)	Aromático (67 %)	Aromático (56 %)
	Aromático do tipo	Amadeirado (63 %)	Amadeirado (63 %)	Amadeirado (57 %)	Amadeirado (60 %)	Amadeirado (86 %)	Amadeirado (71 %)	Amadeirado (67 %)

<sup>1</sup> C, cavalinha; J, jambolão; 1, 2, 3 e 4 são as amostras comerciais. **Fonte:** Do autor (2020).

Tabela 5 – Exame visual e odor de amostras comerciais de pata-de-vaca.

Característica organoléptica		Amostra de Pata-de-vaca <sup>1</sup>					
		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>
Tamanho	Tipo de fragmentação predominante	Rasurada (89 %)	Integra (78 %)	Rasurada (89 %)	Rasurada (90 %)	Triturada (89 %)	Rasurada (50 %)
	Fragmentação padronizada	Não (78 %)	Sim (67 %)	Não (88 %)	Não (80 %)	Não (100 %)	Não (75 %)
	Tamanho dos fragmentos	2 a 3 cm (60 %)	3 a 5 cm (80 %)	4 a 5 cm (36 %)	2 a 3 cm (64 %)	2 a 3 cm (50 %)	2 a 3 cm (58 %)
Cor	Cor em relação à amostra padrão	Distinta (80 %)	Distinta (80 %)	Distinta (67 %)	Distinta (80 %)	Distinta (90 %)	Distinta (80 %)
	Varição em relação à amostra padrão	Mais clara (72 %)	Mais escura (42 %)	Mais escura (67 %)	Mais escura (50 %)	Mais escura (42 %)	Mais escura (33 %)
Superfície, Textura e Fratura	Superfície e textura do material	Macio (60 %)	Duro (70 %)	Macio (56 %)	Macio/duro (50/50 %)	Macio/duro (50/50 %)	Macio/duro (50/50 %)
	Resistência do material ao dobramento	Quebradiço (46 %)	Quebradiço (64 %)	Quebradiço (50 %)	Quebradiço (42 %)	Quebradiço (64 %)	Quebradiço (36 %)
	Aparência da superfície da fratura	Fibrosa (50 %)	Fibrosa (50 %)	Fibrosa (44 %)	Fibrosa (45 %)	Fibrosa/lisa (40/40 %)	Lisa (40 %)
	Aparência da superfície da amostra	Rugosa (45 %)	Lisa (40 %)	Rugosa (56 %)	Rugosa (45 %)	Lisa (50 %)	Rugosa/Lisa (40/40 %)
	Consistência da amostra	Membranácea (60 %)	Membranácea (80 %)	Membranácea (78 %)	Membranácea (60 %)	Membranácea (60 %)	Membranácea (80 %)
Odor	Intensidade do odor	Fraco (40 %)	Médio (36 %)	Fraco (44 %)	Nenhum/Fraco (30/30 %)	Fraco (44 %)	Fraco/Médio (30/30 %)
	Sensação causada pelo odor	Aromático (67 %)	Aromático (57 %)	Aromático (86 %)	Aromático (57 %)	Aromático (83 %)	Aromático (75 %)
	Aromático do tipo	Amadeirado (71 %)	Amadeirado (100 %)	Amadeirado (71 %)	Amadeirado (83 %)	Amadeirado (100 %)	Amadeirado (67 %)

<sup>1</sup> P, pata-de-vaca; 1, 2, 3, 4, 5 e 6 são as amostras comerciais. **Fonte:** Do autor (2020).

Para determinar a coloração das amostras foi usada uma tabela de cores (Anexo D), mas houve dificuldade resultando em uma enorme variação entre as respostas. Para todas as amostras, os avaliadores consideraram que a coloração das amostras era distinta da respectiva amostra de referência. Resultados na literatura demonstram que há uma grande variação de cor entre as amostras de referência e as amostras analisadas devido a inúmeros fatores que envolvem a cadeia produtiva de plantas medicinais (ALVARENGA et al. 2017; AMARAL et al., 2003).

Em relação à tonalidade, as amostras apresentaram-se mais claras ou mais escuras em relação às amostras de referência. As amostras de cavalinha apresentaram tonalidade mais clara do que a de referência, com a presença de partes queimadas e partes manchadas. As amostras de jambolão apresentaram coloração mais escura, também foram observadas manchas na amostra J3 e partes queimadas e descoradas nas amostras J1 e J3. As amostras de pata-de-vaca, com exceção da amostra P1, apresentaram coloração mais escura e partes descoradas e queimadas menos na amostra P3. As partes queimadas e manchadas podem estar relacionadas ao processo de beneficiamento e ao método de secagem, indicando falta de padronização.

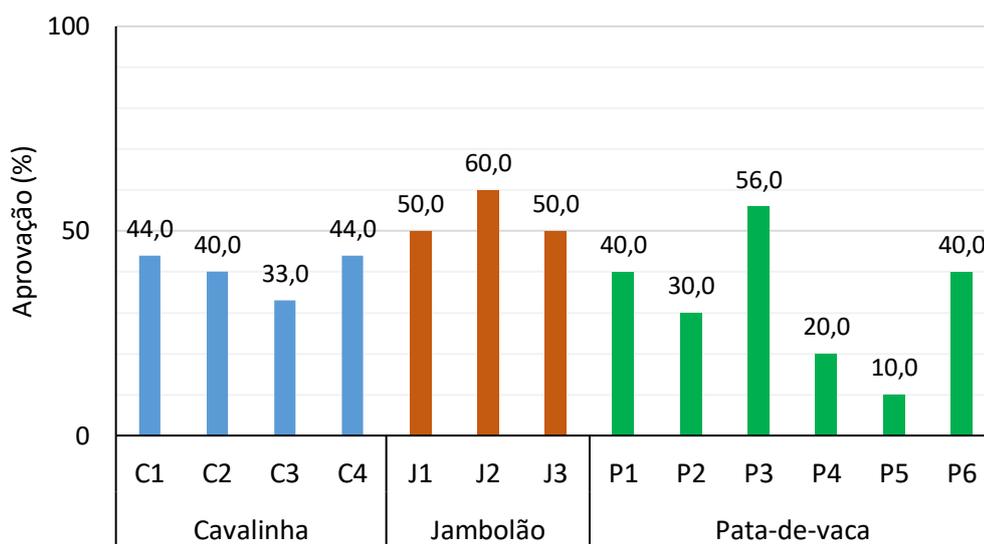
De acordo com as respostas sobre superfície, textura e fratura, 100% das amostras de cavalinha e jambolão apresentaram superfície e textura dura. Quanto à resistência do material ao dobramento, as amostras de cavalinha foram consideradas não frágeis e as de jambolão e pata-de-vaca quebradiças. A aparência da superfície da fratura e da amostra foi considerada lisa para todas as amostras de cavalinha e jambolão. Para as amostras de pata-de-vaca as respostas variaram entre rugosa, lisa e fibrosa. Em relação a consistência, 100% das amostras de pata-de-vaca foram consideradas como membranáceas. Para as amostras de cavalinha e jambolão as respostas variaram entre rígidas e membranáceas.

O odor foi avaliado e para 69,23% das amostras a intensidade foi considerada fraca, sendo considerada média para as amostras C3, P2 e P6. Para a amostra P4 foi observada ausência de odor. Em relação à sensação causada pelo odor, as amostras foram consideradas aromáticas e apenas a amostra C4 apresentou divisão de opinião entre os avaliadores, 33% consideraram o odor aromático e 33% rançoso. O tipo de aroma predominante foi o amadeirado para 100% das amostras avaliadas.

Os resultados demonstram a falta de padronização existente no processo de beneficiamento de espécies vegetais comercializadas como droga vegetal, comprometendo a qualidade do material.

Ao final do questionário os avaliadores responderam que a maioria das amostras seriam reprovadas. Todas as amostras de jambolão e apenas a amostra P3 de pata-de-vaca seriam aprovadas pela maioria dos avaliadores.

Figura 1 - Aprovação pelos avaliadores (%) de amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca.



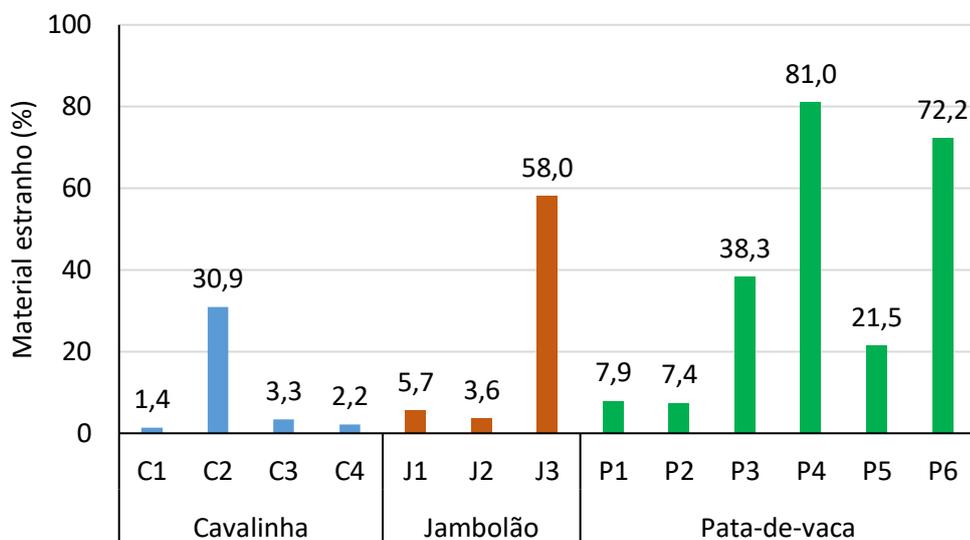
Fonte: Do autor (2020).

### 3.3 Determinação de material estranho

Em relação à quantidade de material estranho presente nas amostras, apenas a amostra C1 de cavalinha apresentou valor menor que 2% m/m, dentro do limite exigido pela Farmacopeia 5ª edição para drogas vegetais. Além disso, com exceção da amostra C2, as amostras de cavalinha apresentaram menores quantidades de impurezas comparadas às outras amostras.

Dentre as amostras de jambolão, a amostra J3 apresentou a maior quantidade de material estranho, cerca de 58%. As amostras de pata-de-vaca apresentaram alta porcentagem de material estranho, sendo os maiores valores observados na P4 com 81% e na P6 com 72,2%. Esses resultados podem ser observados na Figura 2 e são semelhantes aos de outros estudos que avaliaram a quantidade de material estranho presente em drogas vegetais comercializadas em diferentes localidades (ENGEL et al., 2008; SILVA; SILVA; MICHELIN, 2013; SILVA et al., 2015; SILVA; RIBEIRO; RIBIEIRO, 2017).

Figura 2 - Presença de material estranho (%) em amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca.



Fonte: Do autor (2020).

Os principais tipos de materiais estranhos de origem vegetal e de origem não vegetal presentes nas amostras analisadas podem ser observados na Tabela 6. Galhos e/ou ramos estavam presentes em 100% das amostras de pata-de-vaca e jambolão, o que pode ter relação com o fato de serem espécies arbóreas. Entretanto, o mesmo foi observado para 75% das amostras de cavalinha, indicando a contaminação da amostra com partes vegetais de outras espécies. A presença de diferentes partes vegetais da mesma espécie ou de outras espécies pode prejudicar a eficácia terapêutica, visto que esses materiais estranhos podem apresentar diferente composição química (SILVA; SILVA; MICHELIN, 2013).

Estruturas reprodutivas (estróbilos) estavam presentes em 75% das amostras de cavalinha, indicando que foram colhidas hastes não estéreis. Isso pode comprometer a eficácia do produto, pois considera-se que são as hastes estéreis a parte da planta que apresenta os constituintes químicos desejados (PALLAG et al., 2016).

A denominação “outras estruturas”, foi utilizada para enquadrar estruturas diversas observadas nas amostras. Em todas as amostras de cavalinha foram encontradas folhas de outras espécies. Nas amostras C2 e C4 observou-se a presença de hastes queimadas, as quais foram consideradas material estranho por representarem partes do vegetal que não apresentavam qualidade para consumo. As amostras J1, P2, P3 e P5 também apresentaram folhas de outras espécies. As amostras de pata-de-vaca apresentaram uma diversidade de estruturas vegetais consideradas como material estranho, como espinhos, pecíolo e partes não identificadas.

Tabela 6 - Tipos de material estranho em amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca

Amostra <sup>1</sup> :	Material estranho de origem vegetal			Material estranho de origem não vegetal	
	Galhos e/ou ramos	Estruturas reprodutivas	Outras estruturas	Insetos	Partículas de solo
Cavalinha					
C <sub>1</sub>	+	+	-	+	-
C <sub>2</sub>	+	-	+	-	+
C <sub>3</sub>	-	+	+	-	+
C <sub>4</sub>	+	+	+	+	+
Jambolão					
J <sub>1</sub>	+	-	+	-	-
J <sub>2</sub>	+	-	-	-	-
J <sub>3</sub>	+	-	-	-	-
Pata-de-vaca					
P <sub>1</sub>	+	-	+	+	+
P <sub>2</sub>	+	-	+	-	+
P <sub>3</sub>	+	-	+	-	+
P <sub>4</sub>	+	-	+	-	-
P <sub>5</sub>	+	-	+	-	+
P <sub>6</sub>	+	-	+	+	-

<sup>1</sup> C, cavalinha; J, jambolão; P, pata-de-vaca; 1, 2, 3, 4, 5 e 6 são as amostras comerciais; “+” e “-” significam presença ou ausência do material estranho listado. **Fonte:** Do autor (2020).

Em relação aos materiais estranhos de origem não vegetal, haviam partículas de solo (terra e/ou areia) nas amostras C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub>, o que indica a falta de cuidado durante o processo de coleta e beneficiamento do material vegetal. Insetos e/ou partes de insetos estavam presentes nas amostras C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub>, P<sub>1</sub> e P<sub>6</sub>. Partes de outros animais foram observadas na amostra P<sub>1</sub> e P<sub>5</sub>, como plumagem na P<sub>1</sub> e material semelhante a um casulo na P<sub>5</sub>. Engel et al. (2008) também observaram a presença de casulos em uma amostra de *Bauhinia forficata*. A presença de materiais estranhos diminui a qualidade de drogas vegetais, podendo alterar significativamente a eficácia e trazer sérios riscos à saúde do consumidor.

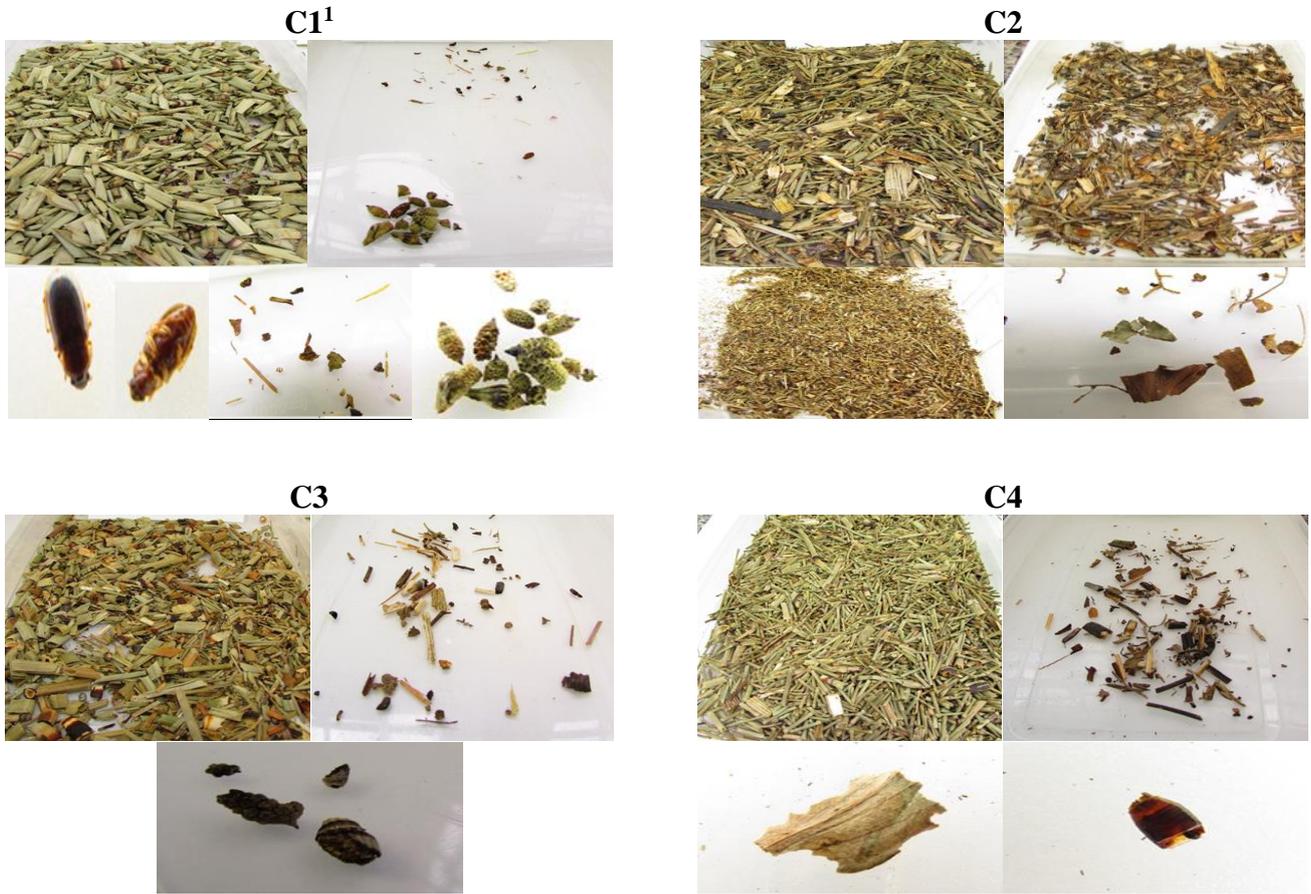
As amostras analisadas e o conteúdo de material estranho retirado podem ser observados na Figura 3. Nas imagens, também é possível observar a diferença de coloração e a fragmentação das amostras de mesma espécie.

Figura 3 - Imagens de materiais estranhos das amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca.

---

**Cavalinha**

---



---

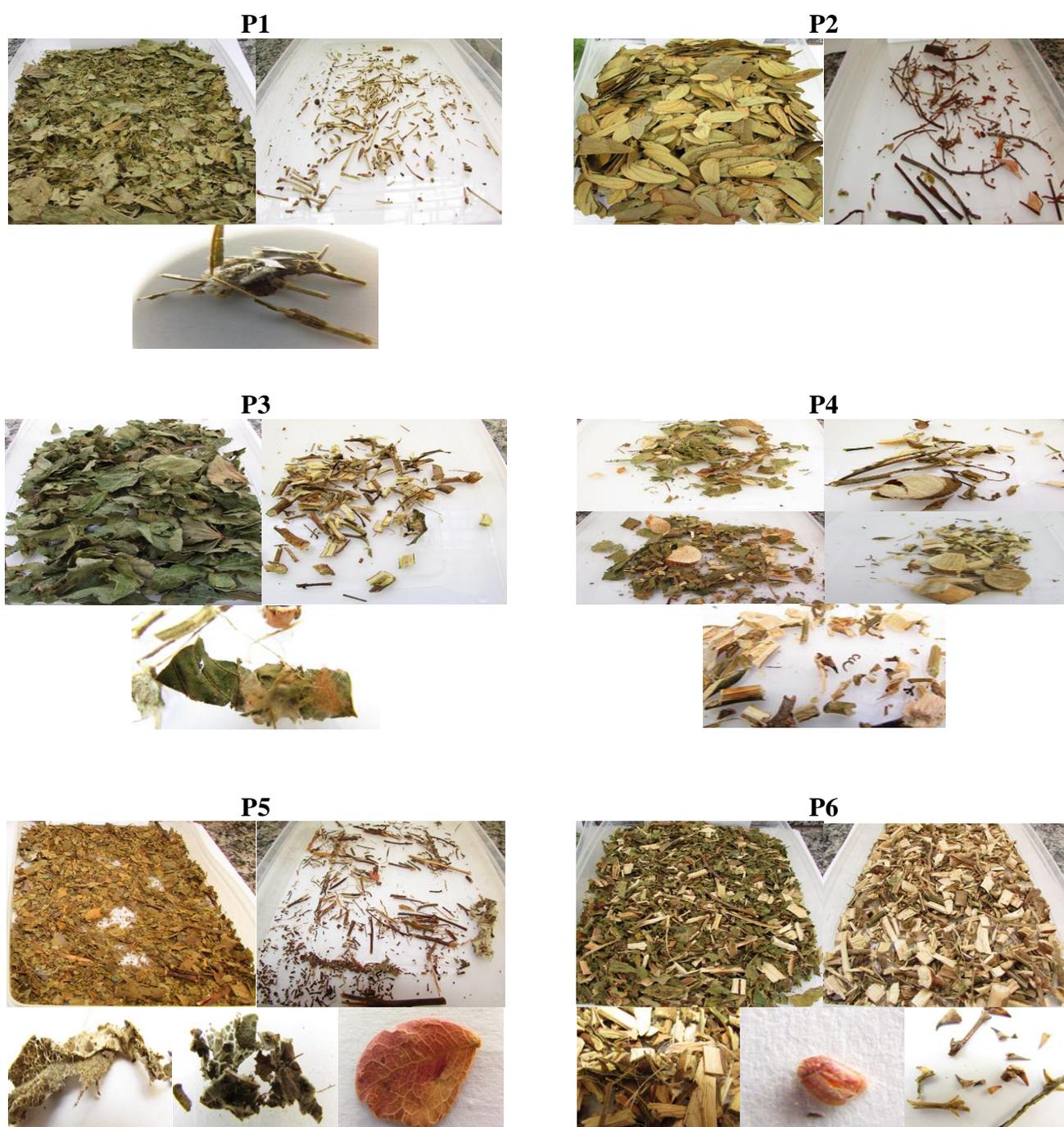
**Jambolão**

---



Figura 3 - Imagens de materiais estranhos das amostras comerciais de cavalinha, jambolão e pata-de-vaca (continua).

### Pata-de-vaca



<sup>1</sup>Na esquerda as amostras antes do procedimento de separação do material estranho e a direita o material estranho retirado das amostras. **Fonte:** Do autor (2020).

## 4 CONCLUSÃO

Os resultados da análise de embalagens e rótulos, do exame visual, do odor e da quantidade de material estranho demonstram a baixa qualidade das amostras avaliadas, as quais estão em desacordo com as exigências da farmacopeia 5ª edição e da legislação vigente para drogas vegetais. Ao serem vendidos na categoria de alimentos, os produtos não cumprem as legislações de controle de qualidade requeridas para chás medicinais, comprometendo a qualidade do produto e trazendo riscos à saúde do consumidor. Os resultados indicam a necessidade de rigor no cumprimento da legislação vigente e sugerem a implantação de estratégias de controle de qualidade em toda a cadeia produtiva, visando obter segurança e eficiência terapêutica nos produtos comercializados com essa finalidade.

## AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro e concessão de bolsas de estudo.

## REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, J. C. et al. Controle de qualidade de drogas vegetais a base de *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf (Poaceae) obtidas no comércio de Lavras e Belo Horizonte. **Rev. Bras. Pl. Med.**, São Paulo, v.19, n.1, p.31-36, 2017.
- AMARAL, F.M.M do et al. Avaliação da qualidade de drogas vegetais comercializadas em São Luís/Maranhão. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 13, p. 27-30, 2003.
- ARNOUS, A. H.; SANTOS, A. S.; BEINNER, R. P. C. Plantas medicinais de uso caseiro-conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. **Revista espaço para a Saúde**, v. 6, n. 2, p. 1-6, 2005.
- ARULSELVAN, P. et al. Antidiabetic therapeutics from natural source: A systematic review. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 4, n. 4, p. 607-617, oct-dec. 2014.
- BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.

BARBOSA, M. de O. et al. Uso de recursos naturais para o tratamento de diabetes e de hipertensão em comunidades tradicionais. **Revista Interdisciplinar**, v. 10, n. 2, p. 125-131, 2017.

BIESKI, I. G. C. et al. Ethnobotanical study of medicinal plants by population of valley of Juruena region, legal amazon, Mato Grosso, Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 173, p. 383-423, sept. 2015.

BONILHA, I. de. F. et al. Biological potential of plants from the genus *Bauhinia*. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 49, n. 3, p. 583-594, 2015.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, Brasília, DF, 5ª. ed., v. 1- 2, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos**. Brasília, DF, out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 maio. 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 66, de 26 de novembro de 2014. Altera o Anexo IV da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 26 novembro. 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 23 de 15 de março de 2000. Dispõe sobre o manual de procedimentos básicos para registro e dispensa da obrigatoriedade de registro de produtos pertinentes à área de alimentos. **Diário Oficial da União, Brasília**, DF, 15 mar. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 360 de 23 de dezembro de 2003. Aprova o Regulamento Técnico sobre Rotulagem Nutricional de Alimentos Embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional, conforme Anexo. **Diário Oficial da União, Brasília**, DF, 23 dez. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 277, de 22 de setembro de 2005. Regulamento Técnico para Café, Cevada, Chá, Erva-Mate e Produtos Solúveis. **Diário Oficial da União, Brasília**, DF, 23 ago.2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa IN nº 2 de 13 de maio de 2014. Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado". **Diário Oficial da União, Brasília**, DF, 13 maio. 2014c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Direção de Administração e Finanças. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de**

**Interesse** ao SUS. 2009. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>>. Acesso em 21/03/2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Informe Técnico nº 45, de 28 de dezembro de 2010. Esclarecimentos sobre a regulamentação de chás. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: 2010c.

BRASIL. 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. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 04 mai. 2006.

BRASIL. Resolução RDC nº 27, de 09 de agosto de 2010. Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 09 ago. 2010b.

CARVALHO, A. C. B. et al. Regulação brasileira em plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 7, n. 01, p 5-16, jan-mar. 2012.

COLET, C. F. et al. Análises das embalagens de plantas medicinais comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS. **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu, v. 17, n. 2, p. 331-339, jun. 2015.

ENGEL, I. C. et al. Controle de qualidade de drogas vegetais a base de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). **Rev Bras Farmacogn**, v. 18, n. 2, p. 258-64, abr-jun. 2008.

FARIAS, M.R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: C.M.O. Simões. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 12<sup>a</sup>. Ed. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2010, cap.12, 263-288 p.

FERRERES, F. et al. *Bauhinia forficata* Link authenticity using flavonoids profile: Relation with their biological properties. **Food Chemistry**, v. 134, n. 2, p. 894-904, sept. 2012.

GOMES, E. C.; ELPO, E. R. S.; NEGRELLE, R. R. B. Armazenagem de chás no setor supermercadista. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 4, p.675-680, 2007.

LIMA, L. O.; GOMES, E. C. Alimento ou medicamento?: Espécies vegetais frente à legislação brasileira. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 3, supl. 1, p. 771-782, 2014.

MELO, J. G. et al. Qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). **Acta botanica brasílica**, v. 21, n. 1, p. 27-36, 2007.

PALLAG, A. et al. Analysis of phenolic compounds composition by HPLC and assessment of antioxidant capacity in *Equisetum arvense* L. extracts. **Revista de Chimie**, v. 67, n. 8, p. 1623-1627, 2016.

PATEL, D. K. et al. Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 5, p. 411-420, may. 2012.

SALGUEIRO, A. C.F et al. Predictive antidiabetic activities of plants used by persons with Diabetes mellitus. **Complementary therapies in medicine**, v. 41, p. 1-9, dec. 2018.

SANTOS, K. A.; VILANOVA, C. M. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas como hipoglicemiantes por usuários do Programa de Fitoterapia da Universidade Federal do Maranhão, Brasil. **Scientia Plena**, v. 13, n. 3, p.1-12, 2017.

SANTOS, R. X. et al. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de chás na cidade de Vitória da Conquista-Bahia. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 8-17, abr. 2018.

SILVA, B. C. da.; SILVA, F. da.; MICHELIN, D. C. Avaliação da qualidade de amostras de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Theaceae) comercializadas no município de Araras-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 2, p. 245-250, 2013.

SILVA, F. C.; RIBEIRO, A. B.; RIBEIRO, P. R. S. Avaliação da qualidade de plantas medicinais comercializadas no município de Imperatriz, Maranhão. **Scientia Plena**, Aracaju, v. 13, n. 2, p. 1-9, 2017.

SILVA, L. R. F. da. et al. Avaliação da qualidade de drogas vegetais indicados pelo sistema único de saúde (sus). **Revista de Inovação, Tecnologia e Ciências**, v. 1, n. 1, p. 216-220, 2015.

TEIXEIRA, L. V. Análise sensorial na indústria de alimentos. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 64, n. 366, p. 12-21, 2009.

TROJAN-RODRIGUES, M. et al. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 155-163, jan. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants**. 2003. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42783/9241546271.pdf>>. Acesso em: 22 Abril. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines**. 2007. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43672/9789241547161\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43672/9789241547161_eng.pdf)>. Acesso em: 22 Abril. 2019.

## ANEXO A



EMPRESA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA DE MINAS GERAIS



Avenida José Cândido da Silveira, 1647, Bairro União - Belo Horizonte - Minas Gerais – Brasil  
 CEP 31.170-495 - Fone: 31 3489-5069 - Fax: 31 34895064  
 E-mail: herbario@epamig.br ou andreiasilva@epamig.br

## DECLARAÇÃO

Declaro que Ludmila Caproni Morais e Nathieli Tamires Hollupi, estudantes do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Plantas Mediciniais, Aromáticas e Condimentares (PPGPMAC), da Universidade Federal de Lavras (UFLA) depositaram no Herbário PAMG, da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (EPAMIG), vouchers (exemplares-testemunho) das espécies listadas abaixo, coletadas no Horto de Plantas Mediciniais da UFLA, Lavras, MG.

Nomes populares	Espécie	Família	Registro
Pata-de-vaca	<i>Bauhinia forficata</i> Link	Fabaceae	58395
Pedra-ume-caá, insulina-vegetal	<i>Cissus verticillata</i> (L.) Nicolson & C.E. Jarvis	Vitaceae	58396
Estêvia	<i>Stevia reubadiana</i> (Bertoni) Bertoni	Asteraceae	58397
Melão-de-são-caetano	<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	58398
Graviola	<i>Annona muricata</i> L.	Annonaceae	58399
Sálvia	<i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiaceae	58401
Cavalinha	<i>Equisetum arvense</i> L.	Equisetaceae	58402

Belo Horizonte, 23 de maio de 2018.

Andréia Fonseca Silva  
 957.639.106-72

Pesquisadora da EPAMIG, Curadora do Herbário PAMG  
 Herbário PAMG - Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (EPAMIG)  
 Instituição Fiel Depositária, conforme Deliberação N° 45, de 18 de Dezembro de 2003

## ANEXO B



EMPRESA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA DE MINAS GERAIS



Avenida José Cândido da Silveira, 1647, Bairro União - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil  
 CEP 31.170-495 - Fone: 31 3489-5069 - Fax: 31 34895064  
 E-mail: herbario@epamig.br ou andreiasilva@epamig.br

## DECLARAÇÃO

Declaro que Nathieli Tamires Hollupi, estudante do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Plantas Mediciniais, Aromáticas e Condimentares (PPGPMAC), da Universidade Federal de Lavras (UFLA) depositou no Herbário PAMG, da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (EPAMIG), voucher (exemplar-testemunho) das espécies abaixo, coletadas no Horto de Plantas Mediciniais da UFLA, Lavras, MG.

Nome popular	Espécie	Família	Registro
Chapéu-de-couro	<i>Echindorus grandiflorus</i> (Cham. & Schltldl.) Micheli	Alismataceae	58578
Jambolão	<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Myrtaceae	58579
Canela-de-velho	<i>Miconia albicans</i> (Sw.) Steud.	Melastomataceae	58580

Belo Horizonte, 29 de novembro de 2018.

  
 Andréia Fonseca Silva  
 957.639.106-72

Pesquisadora da EPAMIG, Curadora do Herbário PAMG  
 Herbário PAMG - Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (EPAMIG)  
 Instituição Fiel Depositária, conforme Deliberação Nº 45, de 18 de Dezembro de 2003

**ANEXO C****Código do avaliador:** \_\_\_\_\_**Data:** \_\_\_\_\_**Avalie a amostra**

Código da amostra: \_\_\_\_\_

**Tamanho**

1. A amostra encontra-se:

 integra  rasurada  triturada  pulverizada  outros \_\_\_\_\_

2. Há padrão na fragmentação da amostra:

 sim  não

3. A amostra encontra-se em:

 fragmentos menores que 1 cm  fragmentos entre 1 e 2 cm fragmentos entre 2 e 3 cm  fragmentos entre 3 e 4 cm fragmentos entre 4 e 5 cm  fragmentos maiores que 5cm**Cor:**

1. Com o auxílio da tabela de cores, determine a cor da amostra padrão e da amostra avaliada:

Cor da amostra padrão: \_\_\_\_\_

Cor da amostra avaliada: \_\_\_\_\_

2. De acordo com a amostra padrão a cor encontra-se:

 similar ao padrão  distinta do padrão

3. A coloração da amostra quando comparada a padrão apresenta-se:

 mais clara  mais escura  manchada  queimada  descorado

### Superfície, Textura e Fratura

1. Toque o material ele é:

macio       duro

2. Dobre o material ele é:

frágil    não frágil    mole    quebradiço

3. Qual a aparência da superfície de fratura:

fibrosa     lisa     rugosa     granulada     outros \_\_\_\_\_

4. Aparência da superfície da amostra:

carcomida por insetos    presença de fungos/bolor    pilosa    rugosa  
 brilhosa    lisa    outros \_\_\_\_\_

5. Quanto a consistência:

carnosa ou suculenta    coriácea     membranácea     rígida

### Odor

1. Intensidade do odor:

nenhum     fraco     médio     forte     distinto

2. Sensação causada pelo odor:

aromático     frutoso     mofado     rançoso     outro \_\_\_\_\_

Se aromático:

cítrico     amadeirado     doce     característico de \_\_\_\_\_

**Após avaliação você considera a amostra:**

aprovada     reprovada

## ANEXO D

1	DarkSeaGreen1				
2	DarkSeaGreen2				
3	DarkSeaGreen3				
4	DarkSeaGreen4				
5	SeaGreen1				
6	SeaGreen2				
7	SeaGreen3				
8	SeaGreen4				
9	PaleGreen1				
10	PaleGreen2				
11	PaleGreen3				
12	PaleGreen4				
13	SpringGreen1				
14	SpringGreen2				
15	SpringGreen3				
16	SpringGreen4				
17	LightGreen				
18	DarkCyan				
19	DarkGreen				
20	DarkOliveGreen				
21	DarkSeaGreen				
22	SeaGreen				
23	MediumSeaGreen				
24	LightSeaGreen				
25	PaleGreen				
26	SpringGreen				
27	LawnGreen				
		28	Green1		
		29	Green2		
		30	Green3		
		31	Green4		
		32	Chartreuse1		
		33	Chartreuse2		
		34	Chartreuse3		
		35	Chartreuse4		
		36	OliveDrab1		
		37	OliveDrab2		
		38	OliveDrab3		
		39	OliveDrab4		
		40	DarkOliveGreen1		
		41	DarkOliveGreen2		
		42	DarkOliveGreen3		
		43	DarkOliveGreen4		
		44	MedSpringGreen		
		45	GreenYellow		
		46	LimeGreen		
		47	YellowGreen		
		48	ForestGreen		
		49	OliveDrab		
			50	Khaki1	
			51	Khaki2	
			52	Khaki3	
			53	Khaki4	
			54	LightGoldenrod1	
			55	LightGoldenrod2	
			56	LightGoldenrod3	
			57	LightGoldenrod4	
			58	LightYellow1	
			59	LightYellow2	
			60	LightYellow3	
			61	LightYellow4	
			62	Yellow1	
			63	Yellow2	
			64	Yellow3	
			65	Yellow4	
			66	Gold1	
			67	Gold3	
			68	Gold4	
			69	Goldenrod1	
			70	Goldenrod2	
			71	Goldenrod3	
			72	DarkKhaki	
			73	PaleGoldenrod	
			74	LtGoldenrodYellow	
				75	goldenrod
				76	DarkGoldenrod
				77	DarkGoldenrod1
				78	DarkGoldenrod2
				79	DarkGoldenrod3
				80	Goldenrod4
				81	Tan2
				82	Tan3
				83	Tan4
				84	Chocolate1
				85	Chocolate2
				86	Chocolate3
				87	Chocolate4
				88	Sienna4
				89	Burlywood1
				90	Burlywood2
				91	Burlywood3
				92	Burlywood4
				93	Wheat1
				94	Wheat2
				95	Wheat3
				96	Wheat4
				97	Tan1