UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

HELDER FERREIRA

Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais:
Significância sanitária em região de tríplice fronteira

RIBEIRÃO PRETO

2018

HELDER FERREIRA

**Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais:
Significância sanitária em região de tríplice fronteira**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Saúde Ambiental

Orientador: Dr.^a Susana Segura Muñoz

RIBEIRÃO PRETO

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Ficha Catalográfica

FERREIRA, HELDER

Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais:
Significância sanitária em região de tríplice fronteira. Ribeirão Preto, 2018.
147 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão
Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Saúde Pública.

Orientador: Susana Segura Muñoz

1. Enfermagem em Saúde Pública. 2. Plantas Medicinais. 3. Fitoterápicos.
4. Ação antimicrobiana.

FERREIRA, HELDER

Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais: Significância sanitária em região de tríplice fronteira.

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem Saúde Pública.

Aprovado em / /

Comissão Julgadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

AGRADECIMENTOS

Aos diretores do Parque Tecnológico Itaipu (PTI) da Usina Hidroelétrica binacional Itaipu.

Ao diretor do campus da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste em Foz do Iguaçu-PR, professor Dr.º Fernando José Martins

Ao coordenador da Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública da Universidade de São Paulo- USP, na aprovação do Doutorado Interinstitucional, o professor Dr.º Pedro Palha

A coordenadora do Doutorado Interinstitucional entre USP e Unioeste e também minha orientadora Professora Dr.^a Susana Segura Muñoz

A professora Dr.^a Nieve Araçari Jacometti Cardoso Furtado

A professora Dr.^a Neide Martins Moreira

Ao professor Dr.º Euclides Lara Cardoso Junior

Aos técnicos do Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto-SP:

Maria Angélica dos Santos Cunha Chellegatti

Mario Sadaiti Ogasawara

Walter Lopes

RESUMO

FERREIRA, Helder. Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais: Significância sanitária em região de tríplice fronteira. 2018. 147f. TESE (Doutorado em Enfermagem em Saúde Pública). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Nesta tese, objetivou-se avaliar a ação antibacteriana *in vitro* dos extratos das plantas medicinais mais utilizadas no município de Foz do Iguaçu e região, sobre *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. As plantas mais utilizadas no município de Foz do Iguaçu e região, que são: *Mikania glomerata* (Guaco), *Mentha piperita* (Hortelã), *Maytenus officinalis* (Espinheira-santa) e *Aloe vera* (Babosa) foram preparadas como fitoterápicos e cedidas pelo Horto de plantas medicinais da hidroelétrica Itaipu Binacional. Para esta avaliação foram preparados extratos hidroalcoólico a 70% por percolação e extratos aquosos por infusão destas plantas. Os extratos hidroalcoólicos foram levados a rota-evaporação e os aquosos ao liofilizador. Também foi extraído o óleo essencial da hortelã pimenta empregando o método de destilação por arraste a vapor d'água em aparelho de Clevenger seguido da cromatografia por camada delgada. A atividade antibacteriana dos extratos foi testada sobre as linhagens padrão de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (27853), *Staphylococcus aureus* ATCC (25923) e *Klebsiella pneumoniae* ATCC (13883). A determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) e das concentrações bactericidas mínimas (CBM) dos extratos vegetais sobre as linhagens bacterianas foram determinadas pelo método de microdiluição em microplaca segundo a metodologia preconizada pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Entre os extratos hidroalcoólicos e aquosos das plantas testados, somente o extrato hidroalcoólico de Guaco (*Mikania glomerata*) apresentou atividade antibacteriana positiva sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, na concentração de 200 µg. Também foi observada atividade antibacteriana do óleo essencial da Hortelã pimenta (*Mentha piperita*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, com CIM de 1000 µg/mL, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 com CIM de 2000 µg/mL e CBM > 2000 µg/mL e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 com CIM e CBM de 2000 µg/mL. Os fitoterápicos mais prescritos nas unidades básicas de saúde do município de Foz do Iguaçu são o Guaco e a Espinheira Santa. Considerando os resultados dos experimentos que apontam a atividade antibacteriana dos extratos das plantas medicinais mais utilizadas em Foz do Iguaçu e região, pode-se indicar que os estratos de Guaco, Hortelã-pimenta, Espinheira Santa e Babosa, bem como óleo essencial de hortelã-pimeta prometem uma alternativa possível no tratamento de doenças infecciosas.

Palavras-chave: Enfermagem em Saúde Pública, Plantas Medicinais, Fitoterápicos, Ação antimicrobina.

ABSTRACT

FERREIRA, Helder. Evaluation of the antibacterial activity of extracts of medicinal plants: Sanitary significance in the region of triple border. 2018. 147f. TESE (Doctorate in Nursing in Public Health). School of Nursing of Ribeirão Preto. University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

In this thesis, the objective was to evaluate the in vitro antibacterial action of extracts of medicinal plants most used in the municipality of Foz do Iguaçu and region, on *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. The most used plants in the municipality of Foz do Iguaçu and region, which are: *Mikania glomerata* (Guaco), *Mentha piperita* (Hortelã pimenta), *Maytenus officinalis* (Espinheira-santa) and Aloe vera (Babosa) were prepared as phytotherapies and yielded by Horto de plants of the Itaipu Binacional hydroelectric plant. For this evaluation 70% hydroalcoholic extracts were prepared by percolation and aqueous extracts by infusion of these plants. The hydroalcoholic extracts were rotoevaporated and the aqueous extracts were added to the lyophilizer. The peppermint essential oil was also extracted using the water vapor distillation method in a Clevenger apparatus followed by thin layer chromatography. The antibacterial activity of the extracts was tested on the standard strains of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (27853), *Staphylococcus aureus* ATCC (25923) and *Klebsiella pneumoniae* ATCC (13883). The determination of minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum bactericidal concentrations (CBM) of the plant extracts on the bacterial strains were determined by the microplate microdilution method according to the methodology recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Among the hydroalcoholic and aqueous extracts of the plants tested, only the hydroalcoholic extract of Guaco (*Mikania glomerata*) showed positive antibacterial activity on *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, in the concentrations of 400 µg and 200 µg. The other hydroalcoholic and aqueous extracts presented bacteriostatic activity. Antimicrobial activity of peppermint (*Mentha piperita*) essential oil on *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, with MIC of 1000 µg / mL, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 with MIC of 2000 µg / mL and CBM ≥ 2000 µg / mL and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with MIC and CBM of 2000 µg / mL. The most prescribed herbal medicines in the basic health units of the municipality of Foz do Iguaçu are Guaco and Espinheira Santa. Considering the results of the experiments that point out the antibacterial and bacteriostatic activity of the most used medicinal plants in Foz do Iguaçu, it is possible to indicate that the extracts of Guaco, Peppermint, Espinheira Santa and Babosa as well as peppermint essential oil can serve as an alternative in the treatment of infectious diseases.

Key words: Public Health Nursing, Medicinal Plants, Phytotherapy, Antimicrobial Action.

RESUMEN

FERREIRA, Helder. Evaluación de la actividad antibacteriana de extractos de plantas medicinales: Significación sanitaria en región de triple frontera. 2018. 147f. TESE (Doctorado en Enfermería en Salud Pública). Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto. Universidad de San Pablo, Ribeirão Preto, 2018.

En esta tesis, se objetivó evaluar la acción antibacteriana in vitro de los extractos de las plantas medicinales más utilizadas en el municipio de Foz do Iguaçu y región, sobre *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Las plantas más utilizadas en el municipio de Foz do Iguaçu y región, que son: *Mikania glomerata* (Guaco), *Mentha piperita* (Menta), *Maytenus officinalis* (Espinheira-santa) y *Aloe vera* (Babosa) fueron preparadas como fitoterápicas y cedidas por el Huerto de Horto plantas medicinales de la hidroeléctrica Itaipú Binacional. Para esta evaluación se elaboraron extractos hidroalcohólicos a un 70% por percolación y extractos acuosos por infusión de estas plantas. Los extractos hidroalcohólicos fueron llevados a la ruta-evaporación y los acuosos al liofilizador. También se extrajo el aceite esencial de la menta pimienta empleando el método de destilación por arrastre a vapor de agua en aparato de Clevenger seguido de la cromatografía por capa delgada. La actividad antibacteriana de los extractos fue probada sobre los linajes estándar de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (27853), *Staphylococcus aureus* ATCC (25923) y *Klebsiella pneumoniae* ATCC (13883). La determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) y de las concentraciones bactericidas mínimas (CBM) de los extractos vegetales sobre los linajes bacterianos fueron determinadas por el método de microdilución en microplaca según la metodología preconizada por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Entre los extractos hidroalcohólicos y acuosos de las plantas probadas, sólo el extracto hidroalcohólico de Guaco (*Mikania glomerata*) presentó actividad antibacteriana positiva sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, en las concentraciones de 400 µg y 200 µg. Los demás extractos hidroalcohólicos y acuosos presentaron actividad bacteriostática. También se observó actividad antibacteriana del aceite esencial de la menta de la pimienta (*Mentha piperita*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, con CIM de 1000 µg / ml, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 con CIM de 2000 µg / mL y CBM $\geq$ 2000 µg / mL y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 con CIM y CBM de 2000 µg / ml. Los fitoterápicos más prescritos en las unidades básicas de salud del municipio de Foz do Iguaçu son el Guaco y la Espinheira Santa. Los resultados de los experimentos que apuntan a la actividad antibacteriana de los extractos de las plantas medicinales más utilizadas en Foz do Iguaçu y región, pueden indicarse que los extractos del Guaco, Menta pimienta, Espinheira Santa y Babosa así como el aceite esencial de la menta pimienta son prometedores para una posible alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Palabras clave: Enfermería en Salud Pública, Plantas Medicinales, Fitoterápicos, Acción antimicrobiana

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - <i>Micania glomerata</i> (Guaco).....	44
Figura 2 - <i>Mentha piperita</i> (Hortelã pimenta).....	47
Figura 3 - <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek.....	52
Figura 4 - <i>Aloe vera</i> (Babosa).....	54
Figura 5 - Gotejamento do extrato vegetal por percolação.....	68
Figura 6 - Rota evaporador BUCHI® modelo R-210 (ao centro) com banho de refrigeração CHILLER® F-105 (a esquerda) e bomba de vácuo V-700 (a direita).....	69
Figura 7 - Freezer -80°C (a esquerda) e Liofilizador (a direita).....	69
Figura 8 - Aparelho de Clevenger em ebulição.....	70
Figura 9 - Empacotamento da coluna cromatográfica.....	71
Figura 10 - Placa de 20cm x 20cm coberta de sílica.....	71
Figura 11 - Frações coletadas da coluna cromatográfica.....	72
Figura 12 - Revelação com luz UV (254 nm).....	72
Figura 13 - Teste microbiológico para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	76
Figura 14 - Teste microbiológico para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	77
Figura 15 - Revelação da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	78
Figura 16 - Atividade antibacteriana dos extratos de Guaco hidroalcoólico e aquoso sobre <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	79
Figura 17 - Revelação dos resultados da atividade antibacteriana do extrato da Hortelã hidroalcoólico e aquoso sobre <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	80
Figura 18 - Atividade antibacteriana do Óleo Essencial da Hortelã pimenta e extrato de Espinheira Santa hidroalcoólico (<i>Maytenus ilicifolia</i>) sobre <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	81

Figura 19 - Atividade antibacteriana dos extratos de Espinheira Santa Aquosa e Babosa sobre <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	81
Figura 20 - Placas inoculadas com o conteúdo dos micropoços para avaliar o efeito bactericida ou bacteriostático dos extratos e óleo essencial sobre <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923.....	82
Figura 21 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso do Guaco (<i>Mikania glomerata</i>) sobre <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883.....	83
Figura 22 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso da Hortelã (<i>Mentha piperita</i>) sobre <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883.....	83
Figura 23 - Atividade antibacteriana do óleo essencial de Hortelã (<i>Mentha piperita</i>) e do extrato hidroalcoólico de Espinheira Santa sobre <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883.....	84
Figura 24 - Atividade antibacteriana do extrato aquoso da Espinheira Santa e da Babosa sobre <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883.....	84
Figura 25 - Placas inoculadas com o conteúdo dos micropoços para avaliar o efeito bacteriostático ou bactericida dos extratos e óleo essencial sobre <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883.....	85
Figura 26 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso de Guaco (<i>Mikania glomerata</i>) sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853.....	86
Figura 27 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso de Hortelã pimenta (<i>Mentha piperita</i>) sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853.....	86
Figura 28 - Atividade antibacteriana do óleo essencial da Hortelã pimenta e extratos hidroalcoólico de Espinheira Santa sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853.....	87
Figura 29 - Atividade antibacteriana do extrato aquoso de Espinheira Santa e de Babosa sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853.....	88
Figura 30 - Placas inoculadas com o conteúdo dos micropoços para avaliar o efeito bacteriostático ou bactericida dos extratos e óleo essencial sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853.....	88
Figura 31 - Componentes fenólicos pelo método de cromatografia de camada delgada.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais, concentração inibitória Mínima (CIM), concentração bacteriana mínima (CBM) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.....90

Tabela 2: Unidades básicas de saúde (UBS's), fitoterápicos mais prescritos, nome popular, apresentação e início do uso nas UBS's do município de Foz do Iguaçu.....92

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Nome botânico, popular, indicação de uso e apresentação para consumo das plantas medicinais incluídas na RENAME.....	29
Quadro 2 - Classes de alcalóides sintetizados pelas Plantas.....	36
Quadro 3 - Fatores desencadeantes da degradação do material vegetal durante a extração e isolamento de compostos fenólico.....	37
Quadro 4 - Principais óleos essenciais comercializados no mundo.....	42
Quadro 5 - Híbridos do gênero <i>Mentha</i>	47
Quadro 6 - Compostos fenólicos isolados da <i>Mentha piperita</i> L.....	49
Quadro 7 - Ações farmacológicas, preparação utilizada e referência de estudo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> da <i>Mentha piperita</i> L.....	50
Quadro 8 - Composição química da <i>Aloe vera</i>	56
Quadro 9 - Determinação do tempo de percolação.....	68
Quadro 10 - Linhagem padrão utilizadas para a avaliação da atividade antibacteriana.....	72

LISTA DE SIGLAS

AB	Atenção Básica
Acetil-CoA	Acetil-Coenzima A
acetil-CoA	Acetil-Coenzima A
AcOEt	Acetato de etila
AMH	Agar Muller Hinton
AN	Agar nutriente
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
APL's	Arranjos Produtivos Locais
ATCC [®]	American Type Culture Collection
CBM	Concentração Bacteriana Mínima
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
Cetesb	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CID-10	Código Internacional de Doenças
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIPLA	Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMH	Caldo Miller Hinton
CNS	Conferência Nacional de Saúde
DMAPP	Difosfato de dimetilalilo
DMSO	Dimetilsulfóxido ou sulfóxido de dimetilo
Fiocruz	Fundação Osvaldo Cruz
Fundacentro	Fundação Jorge Duprat e Figueiredo
IP	Isopreno
IPP	Pirofosfato de isopentenila
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
MS	Ministério da Saúde
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
OE	Óleos essenciais
OMS	Organização Mundial da Saúde
OH	Hidroxilas
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico

RENAME	Relação nacional de medicamentos essenciais no âmbito SUS
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TSB	Soja tripticasaína
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UnB	Universidade de Brasília
Unioeste	Universidade Estadual do Oeste do Estado do Paraná
USP	Universidade de São Paulo
UTFPR	Universidade Tecnológica Federal do Paraná
UV	Luz Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

N	Nitrogênio
O ₂	Oxigênio
H ⁺ ,	Hidrogênio
K ⁺ ,	Potássio
Ca ⁺	Cálcio
Na ⁺	Sódio
pH	Potencial hidrogeniônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo geral.....	21
2.2 Objetivos específicos.....	21
3 MARCO TEÓRICO.....	22
3.1 Definição de Plantas medicinais.....	22
3.2 O uso de Plantas Medicinais no Mundo.....	22
3.3 O uso da Plantas Medicinais no Brasil.....	25
3.4 O uso da Plantas Medicinais no Brasil e o Sistema Único de Saúde – SUS.....	27
3.5 O Uso de Fitoterápicos no Estado do Paraná e no Município de Foz do Iguaçu-PR.....	30
3.6 Plantas Medicinais e a Tríplice Fronteira – Mescla de culturas e hábitos.....	31
3.7 Metabólitos secundários das plantas medicinais.....	33
3.8 Fenóis.....	35
3.9 Alcalóides.....	36
3.10 Extratos de Plantas Medicinais.....	37
3.10.1 Extração a frio.....	38
3.10.1.1 Maceração.....	38
3.10.1.2 Turbólise.....	39
3.10.1.3 Percolação.....	39
3.10.2 Extração a quente em sistema aberto.....	39
3.10.2.1 Decocção.....	39
3.10.2.2 Infusão.....	39
3.10.3 Extração a quente em sistema fechado.....	40
3.10.3.1 Arraste por vapor d água.....	40
3.10.3.2 Extração em aparelho de Soxhlet.....	40
3.10.4 Outros tipos de extração.....	40
3.10.4.1 Extração assistida por micro-ondas.....	40
3.10.4.2 Extração assistida por ultrassom.....	40
3.11 Óleos Essenciais.....	40
3.12 Plantas Medicinais mais utilizadas para a promoção da Saúde na região da Tríplice Fronteira.....	43

3.12.1 <i>Mikania glomerata sprengel</i> – Guaco.....	43
3.12.2 <i>Mentha piperita</i> L. – Hortelã pimenta.....	46
3.12.3 <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek - Espinheira-santa.....	51
3.12.4 <i>Aloe vera</i> - Babosa.....	53
3.13 Avaliação da Citotoxicidade.....	57
3.14 Significância Sanitária da Resistência Bacteriana a antibióticos no Brasil.....	58
3.15 Microrganismos de grande impacto na saúde humana.....	59
3.15.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	59
3.15.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	61
3.15.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	65
4.1 Cenário de Estudo.....	65
4.2 Horto de plantas medicinais da Hidrelétrica de Itaipu.....	65
4.3 Locais de Análise e conduta dos experimentos.....	66
4.3.1 Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP-FCFRP).....	66
4.3.2 Extratos hidroalcoólicos.....	66
4.3.3 Determinação do tempo de percolação.....	66
4.3.4 Extratos Aquosos.....	68
4.3.5 Obtenção do óleo essencial da Hortelã pimenta.....	69
4.3.6 Análise Cromatográfica por Cromatografia em camada delgada do óleo essencial de Hortelã pimenta (<i>Mentha piperita</i>).....	69
4.3.7 Linhagens bacterianas.....	71
4.3.8 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bacteriana Mínima pelo método de microdiluição em microplaca.....	72
4.3.9 Preparo das amostras dos extratos Hidroalcoólicos e Aquosos.....	72
4.3.10 Reativação dos Micro-organismos.....	72
4.3.11 Preparo do inóculo.....	73
4.3.12 Avaliação da atividade antimicrobiana das amostras.....	73
4.3.13 Preparo da solução reveladora.....	74
4.3.14 Avaliação de efeito bactericida ou bacteriostático.....	74
4.3.15 Replicação do Experimento.....	75
4.3.16 Informações sobre a prescrição de fitoterápicos no município de Foz do Iguaçu-PR.....	75

5 RESULTADOS.....	78
6 DISCUSSÃO.....	93
6.1 Atividade antibacteriana do Guaco (<i>Mikania glomerata</i>).....	94
6.2 Atividade antibacteriana da Hortelã pimenta (<i>Mentha piperita</i>).....	96
6.3 Atividade antibacteriana da Espinheira Santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>).....	99
6.4 Atividade antibacteriana de Babosa (<i>Aloe vera</i>).....	100
6.5 Discrepâncias nos resultados de estudos para a avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais.....	102
6.6 Atuação dos profissionais de saúde nas equipes de AB e a fitoterapia.....	102
6.7 Benefícios da fitoterapia para a Atenção Básica de Saúde.....	103
7 CONCLUSÕES.....	107
8 REFERENCIAS.....	108

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais no tratamento de doenças é uma estratégia antiga, comprovada historicamente por registros de longa data, utilizada por praticamente todas as populações do mundo objetivando a promoção e manutenção da saúde humana (ZANK, 2015).

O Brasil possui a maior biodiversidade de plantas do mundo. As plantas medicinais são vendidas em feiras livres, mercados populares, cultivadas nas casas ou na forma de extratos brutos para tratar infecções comuns (ZANK, 2015). Sob esse olhar, verifica-se que a fitoterapia ocupa um papel importante devido a sua popularidade como alternativa nos cuidados com a saúde, podendo projetar o Brasil como referência no tratamento de infecções importantes utilizando plantas medicinais (BRUNNING, 2012).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) os remédios extraídos de plantas são utilizados por 80% da população mundial. De posse dessa informação, a OMS lançou em 2002, um plano de estratégias para incentivar a utilização da medicina alternativa nos programas de Assistência à Saúde de seus países membros. Entre as metas do plano, previa a criação de políticas públicas para o incentivo a programas de aplicação nos Sistemas Nacionais de Atenção à Saúde (OMS, 2005).

No Brasil, logo após a OMS publicar esse plano de estratégias para incentivar a utilização da medicina alternativa, o Ministério da Saúde (MS), com o objetivo principal de garantir a prevenção de agravos, criou, em 2006, a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) (BRASIL, 2011a). Uma das diretrizes destas políticas é o incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de produtos a partir de plantas medicinais (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2006b).

Mediante ao aumento das infecções humanas de origem comunitária, hospitalar e ao aumento da resistência bacteriana às múltiplas drogas antimicrobianas, surge a preocupação e a procura de novas alternativas terapêuticas. As plantas medicinais representam uma importante fonte para obtenção de novas alternativas terapêuticas para a produção de medicamentos. No Brasil, nos últimos anos, pesquisas evidenciaram que estas podem ser fontes de substâncias antimicrobianas (PORFÍRIO et al. 2009; RIBEIRO et al. 2009; MENEZES et al. 2009; CANTON e ONOFRE, 2010; VINAGRE et al. 2011; MENDES et al. 2011; NASCIMENTO et al. 2012), assim como em pesquisas desenvolvidas em vários outros

países (MUHAISEN, 2015; MULYANINGSIH et al. 2011; CAMELO et al. 2011; CHEN-LUNG et al. 2012).

A Hidrelétrica Itaipu Binacional, empresa geradora de energia elétrica, localizada no município de Foz do Iguaçu-PR, consciente dos benefícios das plantas medicinais para a saúde pública, para a economia do país, preocupada com as questões socioambiental e conhecedora das políticas nacionais para a Fitoterapia no SUS, criou em 2003 o Programa “Cultivando Água Boa”. Tal programa realiza ações em toda a Bacia Paraná III. Esse programa abrange o projeto “Plantas Medicinais” com o objetivo de implantação de um modelo de utilização de plantas medicinais e fitoterápicas no Sistema Único de Saúde a partir da produção agrícola familiar e do beneficiamento e produção de fitoterápicos em Arranjos Produtivos Locais (APL's) (CARDOSO JUNIOR, 2015).

A utilização de plantas medicinais nos municípios da fronteira do oeste do Estado do Paraná é muito comum, motivo da criação do projeto plantas medicinais (ITAIPU, 2015).

Foz do Iguaçu, no Brasil, juntamente com Ciudad Del Lest no Paraguai e Puerto Iguaçu na Argentina, formam uma região denominada Tríplice Fronteira. Esta região possui uma identidade singular mediante ao enlace das culturas e hábitos que se tornam comuns na realidade fronteiriça.

O Paraguai e Argentina, assim como o Brasil, contam com uma rica tradição de uso de plantas medicinais para o tratamento de diversas doenças, herdada de seus ancestrais indígenas Guaranis, que contemporaneamente são encontrados na tríplice fronteira compartilhando uma língua derivada do Tupi Guarani e seguindo a cultura herdada de seus ancestrais como a utilização de plantas medicinais (UNESCO, 1997).

A região foi criada sob a óptica da segurança nacional (MACHADO, 2005) sendo até hoje um espaço carente de políticas públicas consistentes que promovam o desenvolvimento econômico (LINI, 2014). Desse modo o projeto é vislumbrado como parte integrante ou para implementar as políticas públicas implantadas no Brasil como a PNPMF e PNPIC, para o desenvolvimento da região que abrange as três nações.

A Hidrelétrica de Itaipu também é mantenedora do Laboratório Ambiental, que tem como missão atender às necessidades de projetos ambientais da Itaipu e de pesquisas desenvolvidas em parceria com instituições como Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz), Fundação Jorge Duprat e Figueiredo (Fundacentro), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Estadual do Oeste do Estado do Paraná (Unioeste), Universidade de Brasília (UnB), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) e Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (Cetesb). As pesquisas em

amostras de água e ar, bioagentes patogênicos que podem causar doenças em pessoas saudáveis ou com o sistema imunológico comprometido, desenvolvidas no Laboratório, auxiliam programas de vigilância epidemiológica e colaboram com a melhoria do atendimento de saúde pública na tríplice fronteira de Brasil, Paraguai e Argentina (ITAIPU, 2015).

Embora o objetivo principal do Laboratório Ambiental seja atender projetos ambientais, tem atendido demandas de vigilância em saúde do município de Foz do Iguaçu e demais municípios circunvizinhos. Uma das demandas é a investigação de bactérias resistentes a múltiplos agentes antimicrobianos. O aumento de bactérias resistentes é um importante e notório problema de saúde pública em todo o mundo e que também está presente na região do oeste do Estado do Paraná. Logo, considerando o aumento do número de bactérias multirresistentes devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos, a necessária e importante procura por novas alternativas para tratamento de doenças infecciosas e, sobretudo, o reconhecimento da Organização Mundial de Saúde quanto ao potencial terapêutico das plantas, o presente trabalho pretende verificar o potencial antibacteriano de plantas medicinais.

Para isso foram testadas as plantas mais utilizadas na região do município de Foz do Iguaçu, incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais no âmbito SUS (RENAME) (BRASIL, 2015a; BRASIL, 2015b), contra microrganismos de maior predominância em infecções em seres humanos (DURKIN e COREY, 2015), com a intenção de auxiliar no tratamento de doenças infecciosas que atingem a população do Brasil e do mundo, além de atender o apelo da Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde em desenvolver produtos alternativos para o tratamento de doenças.

Considerando a existência do Projeto de planta medicinal e do Laboratório Ambiental da Itaipu Binacional e sua parceria com a Universidade Estadual do Oeste do Paraná- Unioeste, e, sobretudo o desejo de ambas as instituições em agenciar o desenvolvimento de pesquisas em saúde pública com o intuito de promover a qualidade de vida na população residente na tríplice fronteira, brasileira e mundial, propomos um projeto em defesa das plantas medicinais no tratamento de doenças infecciosas e parasitárias, o que seria benéfico para os usuários do sistema de saúde, para o SUS e para o Brasil.

2OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a ação antibacteriana *in vitro* dos extratos das plantas medicinais *Mikania glomerata*, *Mentha piperita*, *Maytenus officinalis* e *Aloe vera* sobre *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

2.2 Objetivos específicos

Testar a ação antibacteriana de extratos das plantas medicinais *Mikania glomerata*, *Mentha piperita*, *Maytenus officinalis* e *Aloe vera* em culturas de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Bacteriana Mínima (CBM) destas plantas medicinais como agentes antibacterianos.

Extrair o óleo essencial da Hortelã pimenta (*Mentha piperita*), realizar cromatografia por camada delgada e avaliar sua ação antibacteriana.

Constatar a prescrição de fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde de Foz do Iguaçu-PR

3MARCO TEÓRICO

3.1 Definição de Plantas medicinais

A OMS define planta medicinal como: “todo e qualquer vegetal que possui, em sua estrutura, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos” (VEIGA Jr. et al., 2005).

Na área farmacêutica, os produtos originados de Plantas Medicinais possuem diferentes definições a depender de sua fase de processamento. O princípio de tudo é a Planta Medicinal, que é um vegetal, cultivada ou não para fins terapêuticos. A Planta Medicinal pode ser utilizada fresca, que é coletada no momento do uso, ou pode ser utilizada seca, quando é procedida a secagem, logo, passa a ser denominada droga vegetal (BRASIL, 2010b). O MS define droga como toda substância ou matéria prima que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária (BRASIL, 1973). Tanto a Planta Medicinal quanto a droga vegetal são chamadas de Matéria Prima Vegetal, que são os produtos iniciais na produção de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2010b).

Medicamentos fitoterápicos são aqueles que são preparados utilizando somente a matéria prima vegetal. O fitoterápico pode ser simples quando em sua composição se utiliza apenas uma espécie vegetal e pode ser composto quando é utilizada mais de uma espécie vegetal. No medicamento fitoterápico não pode ser acrescido nenhum produto ativo isolado de qualquer origem assim como a associação de extrato vegetal (BRASIL, 2010b).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) criou em 2010 a categoria de drogas vegetais notificadas que são drogas vegetais apresentadas ao consumidor, em sua forma final de comercialização. Estas drogas são notificadas e reguladas pela ANVISA conforme seu uso tradicional (BRASIL, 2010c). O MS por meio da [Portaria 2960-GM/MS](#) dispõe de uma classificação mais abrangente, que é a de fitoterápicos, que engloba qualquer produto obtido de plantas medicinais utilizados para fins curativos ou paliativos, de origem industrial, manipulados, caseira, de raizeiros ou benzedeiros. Logo, tanto a droga vegetal notificada como o medicamento fitoterápico são englobados como fitoterápicos (BRASIL, 2008).

3.2O uso de Plantas Medicinais no Mundo

O uso de plantas medicinais na cura de enfermidades tem sido documentado em todas as sociedades humanas, sendo parte da cultura de cada povo (ZIZKA, 2015), e pode ser

entendido como uma prática que atravessa milênios, estando historicamente presente na sabedoria do senso comum, articulando cultura e saúde (CARVALHO e SILVEIRA, 2010).

A origem do conhecimento do homem sobre os efeitos curativos das plantas medicinais confunde-se com sua própria história (ALMEIDA, 2011). Nos primórdios da humanidade, o homem dependia somente da natureza e tinha como único recurso as plantas medicinais para sua cura e prevenção de doenças (ANDRADE; CARDOSO; BASTOS, 2007; MORAES; SANTANA, 2001). Os relatos da utilização das plantas medicinais atravessam a história da humanidade e foi construído empiricamente, ao longo de milênios, até a contemporaneidade (CUNHA, 2005).

Segundo Duarte (2006), os primeiros registros sobre plantas medicinais são de um texto Chinês datado de 500 a.C. Outros registros foram encontrados em 1.500 a.C., no manuscrito Egípcio “Ebers Papyrus”. Nestes manuscritos são encontrados nomes, prescrições e indicações de uso de plantas para tratamento de doenças. A frase: “*aqui começa o livro relativo à preparação dos remédios para todas as partes do corpo humano*” inicia o papiro de Ebers. Neste papiro são encontrados relatos sobre o uso de plantas medicinais, utilizados inclusive na atualidade como incenso (*Boswellia serrata*) e babosa (*Aloe vera*) e outras plantas polêmicas utilizadas pelos egípcios para fins terapêuticos como o ópio (*P. somniferum* L.) e maconha (*Cannabis sativa*) (ABOELSOUND, 2010).

Outros autores em avaliação acreditam que os primeiros registros fitoterápicos datam do período 2.838-2.698 a.C., quando o imperador chinês Shen Nung compilou o *Pent'sao Kang* catalogando 365 plantas medicinais (ROCHA, 2011; VALE, 2002). Entre estas plantas é encontrada a efedra (*Ephedra sinica*), a espécie é rica em alcalóides derivados da fenilalanina (metilefedrina, efedrina, norpseudonorefedrina, norefedrina, pseudoefedrina e metilpseudoefedrina), responsáveis pela sua ação farmacológica antiasmática (BOFF et al., 2008). Os componentes desta planta são empregados até os dias atuais.

A medicina tradicional Chinesa é conhecida de 2500 a.C. há tempos atuais por utilizar predominantemente plantas medicinais contra enfermidades (SCHENKEL; GOSMAN; PETROVICK, 2003). Em tempos atuais também podemos observar no museu da Pensilvânia o primeiro registro médico datado de 2.100 a.C., que contém fórmulas de trinta diferentes drogas de origem vegetal, animal ou mineral (HELFAND E COWEN, 1990).

Na Índia, (2.700 a 1.700 a.C.) foi lançado um dos sistemas de medicina mais antigos ainda em uso, baseado extensivamente em plantas medicinais para o tratamento de doenças. Foi lançado pela civilização *Harappan* que o chamava de *Ayurveda* (NELICKAPPILLY, 2010).

Na idade média, a partir do século VII a medicina Árabe faz uma aliança entre os conhecimentos Indianos e Gregos sobre plantas medicinais. O império Islâmico trouxe inúmeras mudas de plantas do Sudeste da Ásia, Norte da África e Europa, enriquecendo seus conhecimentos com dezenas de espécies para o tratamento de enfermidades (LEV, 2007).

Na idade moderna, os monges e freiras da Ordem Beneditina da Europa Medieval, no século XVI por meio de observações da cura de doenças utilizando plantas, ampliaram seus conhecimentos e passaram a crer no poder curativo das plantas (BUENZ, 2004).

Em relação à América do Sul, a utilização das plantas medicinais também é antiga. Segundo PINTO e colaboradores (2002), na América Pré-Colombiana, culturas como a Asteca e Maia, faziam uso de plantas no tratamento de doenças. No Equador, a coca (*Erythroxylum coca*) era utilizada há aproximadamente 5.000 anos com o mesmo fim.

Até o século XIX os recursos terapêuticos eram constituídos predominantemente por plantas e extratos vegetais, o que pode ser ilustrado pelas Farmacopéias da época. Na Farmacopéia Geral para o Reino e domínios de Portugal (1794), entre os produtos chamados símplices, as plantas medicinais e seus extrativos constituíam a maioria dos medicamentos (SCHENKEL; GOSMAN; PETROVICK, 2000).

Até 1828, quando Friedrich Wohler sintetizou a uréia a partir de uma substância inorgânica, o homem não conhecia como origem de matéria orgânica qualquer fonte que não fosse vegetal, animal ou mineral. Logo, toda a história da cura encontra-se intimamente ligada às plantas medicinais e aos recursos minerais (ALMEIDA, 2011), até o início do século XX, mesmo mediante ao grande avanço e evolução da indústria farmacêutica.

Na segunda metade do século XX, por volta de 1950, se iniciam a tendência de se isolar os princípios ativos (BRASIL, 2005).

No final da década de 70 foi criado pela OMS, o Programa de Medicina Tradicional, objetivando a formulação de políticas na área da medicina tradicional e alternativa, na qual se inclui a fitoterapia (BRASIL, 2006a). Na Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde realizada em Alma-Ata, em 1978, a OMS passou a reconhecer oficialmente o uso de fitoterápicos com finalidade profilática, curativa e paliativa ou fins de diagnóstico, recomendando a difusão dos conhecimentos necessários ao seu uso (GONÇALVES, et al, 2013). Desde então, a OMS expressa seu compromisso por meio de comunicados e resoluções, seu incentivo aos Países membros em criarem políticas públicas para uso racional de terapias alternativas como as plantas medicinais nos sistemas nacionais de atenção à saúde bem como para o desenvolvimento de estudos científicos para melhor conhecimento de sua segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 2006a).

Em um boletim de 1998 a OMS publicou que o mercado dos medicamentos à base de plantas medicinais havia registrado uma franca expansão, e que continuam ainda a aumentar. Também apontava que em 1996, as vendas totais anuais de remédios à base de plantas atingiram os 14 milhões de dólares em todo o mundo, na Austrália, em 1998 cerca de 60% da população usou remédios complementares, e possuía registrado neste ano de 17.000 produtos à base de plantas. Na Alemanha, em 1992, 20 milhões de indivíduos usaram remédios à base de plantas e na Malásia, estimaram-se no ano de 2000 que os gastos anuais com a medicina tradicional são muito superiores a medicina moderna e em alguns países da região Africana estavam produzindo localmente, em fase experimental, várias preparações à base de plantas para diarreia crônica, doenças do fígado, disenteria amebiana, constipação, tosse, eczema, úlceras, hipertensão, diabetes, paludismo, saúde mental e HIV/SIDA e que na China, os medicamentos tradicionais constituíam 50% do total do consumo de medicamentos (SALEHI, et al, 2018, OMS, 1998).

Segundo Matsuda (2002), 50% dos europeus e mais de 50% dos norte-americanos faziam uso de fitoterápicos. No Brasil estimava-se há duas décadas que o comércio de fitoterápicos era na ordem de 5% do total de medicamentos, o que corresponde a mais de 400 milhões de dólares ano.

Assim, OMS lançou em 2002, um plano de estratégias para incentivar a utilização da medicina alternativa nos programas de Assistência à Saúde em todo o mundo. Entre as metas do plano, previa a criação de políticas públicas para o incentivo a programas de aplicação nos Sistemas Nacionais de Atenção à Saúde (OMS, 2005).

Na contemporaneidade, a OMS indica que entre 70% a 95% da população nos países em desenvolvimento, principalmente Ásia, África e América Latina, dependem de terapias alternativas, como o emprego de plantas medicinais, na atenção básica de saúde. (ROBINSON e ZHANG, 2006). As plantas ainda apresentam uma grande contribuição para a manutenção da saúde e alívio às enfermidades em países em desenvolvimento (SOUZA; FELFILI, 2006). Entre os principais motivos, encontram-se as condições de pobreza e a falta de acesso aos medicamentos, associados à fácil obtenção e tradição do uso de plantas com fins medicinais (VEIGA Jr., et al, 2005).

3.3O uso da Plantas Medicinais no Brasil

A utilização de plantas medicinais para tratamento de enfermidades no Brasil colônia era somente de conhecimento dos índios e de seus pajés (ELDIN, 2001). Muitos extratos já

eram utilizados em território nacional por essa população nativa, para o tratamento de enfermidades, chamando a atenção dos colonizadores (MARTINS, et al, 2000).

Os relatos da utilização de plantas no Brasil iniciaram juntamente com sua descoberta. Figueiras e Peixoto (2002) em seu manuscrito intitulado “Flora e vegetação do Brasil na carta de Caminha”, aponta que na carta de Caminha são citadas várias plantas e seus usos, como o urucum (*Bixa orellana*). Em outra publicação, WALKER (2013) cita que Pedro Álvares Cabral observou entre os indígenas o uso de plantas para diversos fins, inclusive a cura de doenças.

Pessoas de grande destaque nesse período e que são considerados como pioneiros na elaboração de uma Farmacopeia brasileira foram os Jesuítas (CALAINHO, 2005). Além da catequese os Jesuítas se dedicavam ao tratamento e cura de doenças como também ao registro das espécies medicinais brasileiras (POLETTTO; WELTER, 2011).

As informações sobre as espécies de plantas medicinais, suas indicações e a forma como ministrá-las eram detalhadamente registradas pelos missionários. Após o registrado, o conhecimento era apropriado e adaptado pelos Padres jesuítas para o comércio. A comercialização de fitoterápicos da flora brasileira foi levada a regiões distantes pelos Jesuítas e passaram então aos fármacos mais utilizados do Império Português (WALKER, 2013).

Em 1649 chegou a Roma, levada pelos Jesuítas uma formulação conhecida como “água febrífuga”, que tinha como princípio aquina (*Antirhea borbonica*), espécie nativa da Amazônia (PEREIRA, 1996). Assim, com a comercialização iniciada pelos Jesuítas e tráfego de informações entre o Brasil e a Europa, a contribuição do conhecimento sobre plantas medicinais brasileiras no período colonial foi significativa, visto que, foram vastamente utilizadas na Europa nos séculos XVI a XVIII (WALKER, 2013).

As informações sobre o uso das plantas medicinais registradas pelos Jesuítas em terras brasileiras, ao chegar à Europa eram apropriadas pela cultura européia. Posteriormente estes registros retornavam ao Brasil na forma de livros e Farmacopéias oficiais (SÁ; ELZABETSKY, 2012).

Atualmente com o apelo da OMS e Ministério da Saúde (MS), para incentivar a medicina alternativa e a busca por novas terapias com o objetivo principal de garantir a prevenção de agravos em saúde (BRASIL, 2011a) e também com a diversidade biológica, socioeconômica e cultural presente ao longo do território brasileiro favoreceu a aceitabilidade pela população pelas plantas medicinais, sendo utilizadas como alternativa às drogas alopáticas (ALVES; SILVA; ALVES, 2008; GIOGETTI et al., 2007).

3.4O uso da Plantas Medicinais no Brasil e o Sistema Único de Saúde – SUS

A OMS considera as plantas medicinais como as melhores fontes para se obter uma variedade de medicamentos, e contabiliza que cerca de 80% da população mundial faz uso de plantas medicinais na busca de alívio de alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável (CORRÊA et al., 2008; SOUSA et al., 2008).

Imbuído destas informações, o Ministério da Saúde (MS), com o objetivo principal de garantir a prevenção de agravos, assim como a promoção e a recuperação da saúde com ênfase na atenção básica à saúde, em 2006, criou a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC). (BRASIL, 2011a).

Anteriormente à criação do PNPMF e PNPIC, em 1988, a Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (CIPLAN), introduziu a Fitoterapia nos serviços de saúde por meio da Resolução nº 08 (BRASIL, 1988; BRASIL, 2006a). Do ponto de vista legal, esse foi o momento que demarcou o início do processo de inserção da Fitoterapia nos serviços de saúde. A Conferência Nacional de Saúde (CNS), instância máxima de deliberação de políticas de saúde no Brasil, recomendou a implantação da Fitoterapia no SUS. Essa recomendação está explícita nos relatórios da 8ª (1986), 10ª (1996), 11ª (2000) e 12ª CNS (2003) (BRASIL, 2006b).

Uma das diretrizes da PNPMF e da PNPIC é o incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de plantas medicinais e de fitoterápicos, priorizando a biodiversidade do país (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006b) e a criação dessas políticas abre perspectivas de desenvolvimento de estudos com as plantas medicinais, o que pode dar ao Brasil papel de destaque no cenário mundial na produção de medicamentos fitoterápicos, um mercado que cresce percentualmente mais do que o mercado de medicamentos tradicionais (CARVALHO, 2008). Ainda em relação ao incentivo à pesquisa, a PNPIC recomenda: “Estimular as universidades a inserir nos cursos de graduação e pós-graduação, envolvidos na área, pesquisas com conteúdo voltado às plantas medicinais e fitoterapia” (BRASIL, 2006b, p. 49). É encontrado na PNPMF, o mesmo entendimento, visto que, uma de suas diretrizes é: “Incentivar a formação e a capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovação em plantas medicinais e fitoterápicos” (BRASIL, 2006a, p. 21).

Os objetivos da PNPMF e PNPIC são voltados à garantia do acesso seguro e ao uso racional de plantas medicinais e de fitoterápicos; ao desenvolvimento de tecnologias e inovações; ao fortalecimento das cadeias e dos arranjos produtivos; ao uso sustentável da

biodiversidade brasileira e ao desenvolvimento do complexo produtivo da saúde (BRASIL, 2006b). Dessa forma, constituem parte essencial das Políticas Públicas de Saúde, do desenvolvimento econômico e social e também do meio ambiente. Essas políticas atuam como um dos elementos fundamentais para promover melhorias na qualidade de vida da população, ampliando as opções terapêuticas e melhorando a atenção à saúde dos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), sem deixar de valorizar e preservar o conhecimento das comunidades e povos tradicionais (BRASIL, 2006b).

Visando o melhor aproveitamento das plantas medicinais, reconhecendo o potencial terapêutico para a população brasileira e também com a finalidade de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da lista de plantas medicinais a ser disponibilizado para uso da população, o Ministério da Saúde aprovou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de saúde (RENISUS), que lista 71 espécies vegetais. As espécies vegetais foram pré-selecionadas por regiões que referenciavam sua utilização, por indicações de uso e de acordo com as categorias do Código Internacional de Doenças (CID-10) (BRASIL, 2015a). A seleção das espécies foi realizada por técnicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e do Ministério da Saúde, profissionais de serviços e pesquisadores da área de plantas medicinais e fitoterápicos, vinculados à área da saúde, representando as diversas regiões brasileiras.

A finalidade do RENISUS é subsidiar o desenvolvimento de toda a cadeia produtiva, do cultivo a dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos. Também tem a função de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar o desenvolvimento e a inovação na área de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2015b).

Atualmente, está incluído na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) no âmbito SUS, por meio da Portaria nº. 533/GM/MS, de 28 de março de 2012, fitoterápicos de 12 plantas, selecionadas a partir da lista da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), por ser as mais utilizadas pela população brasileira entre as espécies incluídas na lista da RENISUS, podendo ser adquiridos com recursos destinados à assistência farmacêutica na atenção básica, mediante pactuação, em consonância com diretrizes da PNPIC e PNPMF, que preconizam a facilitação do acesso à planta medicinal e ao fitoterápico (BRASIL, 2015b). Estas plantas medicinais são: *Aloe vera* (Babosa), *Cynara scolymus* (Alcachofra), *Glycine max* (Soja), *Harpagophytum procumbens* (Garra-do-diabo), *Maytenus ilicifolia* (Espinheira-santa), *Mentha piperita* (Hortelã), *Mikania glomerata* (Guaco), *Plantago ovata* (Plantago), *Rhamnus purshiana* (Cáscara-sagrada), *Salix alba* (Salgueiro), *Schinus terebinthifolius* (Aroeira-da-praia) e *Uncaria tomentosa* (Unha-de-gato) (Quadro 1).

A utilização das plantas pela população brasileira tem aumentado significativamente. Segundo Yunes (2001), há dois fatores que podem explicar este aumento no consumo destas plantas. Um seriam os avanços ocorridos na área científica, que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes e o outro é a crescente tendência de busca, pela população, por terapias menos agressivas destinada ao atendimento primário à saúde.

Quadro1 - Nome botânico, popular, indicação de uso e apresentação para consumo das plantas medicinais incluídas na RENAME.

Nome Botânico	Nome Popular	Indicação/Ação	Apresentação
<i>Cynara scolymus</i>	Alcachofra	Tratamento dos sintomas de dispepsia funcional (síndrome do desconforto pós-prandial) e de hipercolesterolemia leve a moderada. Apresenta ação colagoga e colerética	Cápsula, comprimido, drágea, solução oral e/ou tintura
<i>Schinus terebinthifolius Raddi</i>	Aroeira	Cicatrizante, anti-inflamatória e antisséptica tópica, para uso ginecológico	Gel e Óvulo
<i>Aloe vera</i>	Babosa	Tratamento tópico de queimaduras de 1º e 2º grau e como coadjuvante nos casos de psoríase vulgaris	Creme
<i>Rhamnus purshiana</i>	Cáscara-sagrada	Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal eventual	Cápsula e tintura
<i>Maytenus ilicifolia</i>	Espinheira-santa	Coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal e sintomas de dispepsia	Cápsula, emulsão, solução oral e tintura
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Garra-do-diabo	Tratamento da dor lombar baixa aguda e como coadjuvante nos casos de osteoartrite. Apresenta ação anti-inflamatória	Cápsula ou comprimido
<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Apresenta ação expectorante e broncodilatadora	Cápsula, solução oral, tintura e xarope
<i>Mentha piperita</i>	Hortelã	Tratamento da síndrome do cólon irritável. Apresenta ação antiflatulenta e antiespasmódica	Cápsula
<i>Glycine max</i>	Isoflavona-de-soja	Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério	Cápsula ou comprimido
<i>Plantago ovata</i>	Plantago	Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal habitual. Tratamento da síndrome do cólon irritável	Pó para dispersão oral
<i>Salix alba</i>	Salgueiro	Tratamento de dor lombar baixa aguda. Apresenta ação anti-inflamatória	Comprimido
<i>Uncaria tomentosa</i>	Unha-de-gato	Coadjuvante nos casos de artrites e osteoartrite. Apresenta ação anti-inflamatória e imunomoduladora	Cápsula, comprimido e gel

Fonte: BRASIL, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME. Adaptado. 2015b

3.5O Uso de Fitoterápicos no Estado do Paraná e no Município de Foz do Iguaçu-PR

No Estado do Paraná, a implantação do programa de fitoterápicos nas unidades básicas de saúde iniciou no município de Curitiba, em 1990 com o nome de “Verde Saúde”, onde as plantas medicinais e os fitoterápicos são usados como recurso terapêutico. Em 2001, 82% das unidades de saúde do município de Curitiba dispensavam fitoterápicos (BRUNING, 2012).

No município de Maringá-PR, o programa de fitoterápicos “Verde Vida” foi oficializado no ano de 2000 após uma década de atuação na unidade básicas de saúde. Foram ministrados cursos sobre os fitoterápicos padronizados no município, direcionados aos médicos e enfermeiros da rede básica. Um guia fitoterápico foi montado contendo indicações, restrições, doses, efeitos colaterais e com fotos das plantas. A adesão a utilização dos fitoterápicos no município de Maringá é marcante principalmente nas unidades de Saúde da Família (OGAVA, 2003).

Outros municípios paranaenses implantaram o programa de uso de fitoterápicos na rede básica como Londrina e Toledo e avaliam os resultados desse programa como satisfatórios para o serviço e para os usuários do Sistema Público de Saúde (TOMAZZONI, 2004).

O tratamento fitoterápico que é reconhecido e valorizado pelo SUS, pode ser feito por meio do medicamento industrializado, manipulado ou por meio do uso da planta, mediante preparações caseiras (BRASIL, 2010a). O Ministério da Saúde (MS) possibilitou a manipulação de fitoterápicos com a criação das Farmácias Vivas (BRASIL, 2010a) que é uma alternativa para o uso do medicamento fitoterápico manipulado em “oficinas” estruturadas nos municípios. O MS possibilitou o início da manipulação de fitoterápicos em “oficinas”, sendo que, a matéria-prima vegetal pode ser produzida pelo próprio município ou adquirida junto a outros produtores. Em 2012, foi publicado um edital que selecionou e habilitou 12 municípios, sendo três no Estado do Paraná (Foz do Iguaçu, Toledo e Pato Bragado) para receberem recursos para estruturação, consolidação e fortalecimento de Arranjos Produtivos Locais (APL's), no âmbito do SUS (BRASIL, 2015b). Esses APL's são fontes de emprego e renda, algo positivo para diminuir a pobreza, notadamente em regiões com menor grau de desenvolvimento. Devido a esses fatores, o medicamento fitoterápico manipulado tem baixo custo, algo de muita importância por facilitar o acesso dos usuários ao medicamento (SANTOS et al., 2011).

Anteriormente a publicação deste edital, em 2008 o município de Foz do Iguaçu passou a contar com um serviço pioneiro na área de saúde pública. Uma equipe de Enfermeiros e Médicos iniciou atendimento à população prescrevendo tratamentos que se utilizam exclusivamente de plantas medicinais fornecidas pela Itaipu Binacional. A

experiência faz parte do projeto Plantas Medicinais, que tem sede no Refúgio Biológico Bela Vista, onde desempenha atividades que vão desde o cultivo e distribuição de mudas para a comunidade até a produção de plantas desidratadas para os postos de saúde parceiros do projeto (ITAIPU, 2008; KADINE, 2017).

Em 2012, Bruning e colaboradores entrevistaram Enfermeiros e Médicos das Unidades Básicas de Saúde do município de Foz do Iguaçu que já possuíam o programa de fitoterapia implantada, em uma pesquisa cujo objetivo era avaliar o conhecimento de gestores e profissionais de saúde que atuam na atenção primária (APS), sobre fitoterapia neste município. A respeito dos resultados desta pesquisa Bruning (2012) escreveu: *“...a utilização das plantas na terapia popular, no município de Foz do Iguaçu, é bastante difundida e presente, sendo que a transferência do conhecimento etnobotânico, neste local, segue as orientações repassadas pela Itaipu Binacional através de seu programa, e que as plantas nas Unidades Básicas deste Município representam papel importante na manutenção das condições de saúde, constituindo também parte de um saber local preservado e utilizado, ou seja, de sua cultura e costumes...”*

Neste sentido o município de Foz do Iguaçu atende ao apelo da Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde em oferecer aos usuários do sistema de saúde alternativas terapêuticas.

3.6 Plantas Medicinais e a Tríplice Fronteira – Mescla de culturas e hábitos

No Estado do Paraná, encontra-se uma região denominada tríplice fronteira, por ser composta pelo Brasil, Paraguai e Argentina. A região está situada na confluência dos rios Paraná e Iguaçu, que banham três cidades: Foz do Iguaçu, no Brasil, Ciudad Del Lest, no Paraguai e Puerto Iguazu, na Argentina. A ligação do Brasil com o Paraguai se faz pela ponte internacional da Amizade e da Fraternidade com a Argentina (IBGE, 2015).

A criação desse território foi feita sob a óptica da segurança nacional, sendo estabelecida com o nome de Faixa de Fronteira em 1974, delimitada a 150 km a partir do limite internacional. (MACHADO, 2005).

Nesse espaço desenvolvem-se relações sociais que envolvem Brasileiros, Argentinos e Paraguaio. Essa intensidade social sinaliza uma realidade cultural singular, fomentada por fluxos migratórios que não cessam de adensar, povoar e movimentar a região (SOUZA, 2009).

A mobilidade constante para o Paraguai e Argentina assim como o oposto, influencia na identidade cultural, havendo troca de valores e hábitos (SOUZA, 2009). As relações bilaterais e multilaterais são muito próximas, fazendo com que se pense em territorialidade como um fenômeno social, que envolve indivíduos que fazem parte de grupos interagidos entre si.

O Paraguai e Argentina contam com uma rica tradição de uso de plantas medicinais para o tratamento de diversas doenças. O uso tradicional das plantas medicinais foi herdado da cultura indígena destes países (BASUALDO, et al. 2004).

Entre os povos indígenas, se destacam os Guaranis, que viviam na região central e meridional da América do Sul, antes da conquista espanhola. Os indígenas Guaranis povoavam a região que se estendiam dos Andes a costa do Atlântico e das Guianas até o rio da Prata. Atualmente, poucos grupos das novas gerações deste povo estão espalhados pelo Brasil, Paraguai e Argentina, compartilhando uma língua derivada do TupiGuarani e seguindo a cultura herdada de seus ancestrais como a utilização de plantas medicinais (UNESCO, 1997).

Essa discussão é de grande importância, pois a região de tríplice fronteira no passado era historicamente ocupada por grupos indígenas, antes da chegada dos primeiros colonizadores europeus no século XVI (SILVA; SANTOS, 2011). Atualmente são encontrados grupos indígenas que ainda povoam a região Oeste do Paraná, compostos em sua totalidade pelos Guaranis (SILVA; SANTOS, 2011). A contextualização histórica comprova que o espaço da tríplice fronteira pertencia ao povo Guarani, compreendendo um vasto território que aos poucos foi sendo ocupado e dividido por camponeses (PONTES FILHO, 2011).

Um laudo antropológico realizado a pedido da Itaipu Binacional em todas as fronteiras do Brasil comprova que os grupos Mbyá e os Nandeva (originários dos Guaranis), estavam presentes no espaço transfronteiriço com a chegada dos primeiros colonizadores europeus (RIBEIRO, 2005). Brand et al (2008) também confirmam a presença dos Guaranis na área de tríplice fronteira, que segundo relatos de diversos cronistas do século XVI, esses povos ocupavam um amplo território nessa região

Pontes Filho (2011), em uma discussão sobre os direitos dos Guaranis na tríplice fronteira, concluiu que o antigo território Guarani encontra-se presente em 887,85 km de linha limite existente entre o Brasil e o Paraguai; em 1.261,3 km na linha limite entre o Brasil e Argentina e 580 km entre a Argentina e o Paraguai somando como território indígena praticamente a totalidade da fronteira.

Para Horii, (2014), os Guaranis, até hoje não reconhecem esses limites fixos, pois para eles, fazem parte de um território homogêneo no qual sempre prevaleceu a sua ocupação e mesmo com a exclusão e dilapidação de seu território tradicional, eles ainda continuam presentes nessa região, buscando meios de sobrevivência através da “integração” na sociedade capitalista comercializando artesanatos e plantas medicinais durante a mobilidade deste povo na fronteira. A presença da cultura indígena da fronteira é evidenciada pelo constante uso de plantas nas bebidas refrescantes e tratamento de doenças.

É desconhecido o número exato das espécies de plantas medicinais encontradas nestes Países, no entanto, uma pesquisa realizada pela Universidade Nacional de Asunción em parceria com a Universidade Médica e Farmacêutica de Toyama, no Japão, apontou um total de 280 espécies de plantas medicinais utilizadas pela população paraguaia (ARRÚA, et al, 2009).

A utilização de plantas medicinais pelos paraguaios é tão forte, que a Lei 1119/97 do Congresso Paraguai considera que os derivados de plantas medicinais são considerados medicamentos. Essa interpretação da legislação paraguaia pode estar ligada ao tradicionalismo da utilização das plantas medicinais neste país (ARRÚA, et al, 2009). Na Argentina o uso das plantas medicinais também é amplo entre a população, e em sua legislação esta muito bem definido o uso de fitoterápicos assim como no Brasil (ARGENTINA, 2017).

Neste contexto a tríplice fronteira se articula, estabelecendo vínculos e dinâmicas próprias, construídas e reforçadas pelos povos antigos desta região. Nesta região estão as culturas nacionais de cada um dos países envolvidos e povos indígenas que há séculos habitam a região, construindo uma identidade diferenciada. (Souza, 2009).

3.7 Metabólitos secundários das plantas medicinais

As plantas, assim como o ser humano, para viverem dependem de processos metabólitos, que produzem compostos orgânicos. Os compostos orgânicos também chamados metabólitos são divididos em dois grupos: metabolismo primário e secundário (WINK, 2010).

Metabolismo primário exerce uma função essencial para a vida da planta como a respiração, fotossíntese e transporte de solutos. Aminoácidos, clorofila, lipídios, nucleotídeos e hidrato de carbono são compostos presentes universalmente nas plantas. Os metabólitos secundários não estão presentes universalmente nas plantas (WINK, 2010). A importância dos compostos fenólicos para a planta, independente de sua espécie, é por se tratar de produtos

desenvolvidos para a adaptação da planta ao estresse ambiental protegendo-a contra a radiação ultravioleta, pragas e doenças (FARAH e DONANGELO, 2006).

A produção dos metabólitos secundários por plantas tem funções vitais para a sua vida. Funções como proteger a planta de fungos, bactérias e vírus, contra herbívoros, contra a luz ultravioleta (UV) e outras plantas que competem por luz, água e nutrientes (SIMÕES, et al, 2010; WINK, 2010). A síntese de metabólito secundário é influenciada pela sazonalidade, temperatura, oferta hídrica, ritmo circadiano, altitude, poluição atmosférica e radiação ultravioleta, podendo estes fatores alterar a produção desses compostos (SIMÕES, et al, 2010).

De acordo com sua composição química, os metabólitos secundários podem ser divididos em três grandes grupos: Terpenos, Fenóis e Alcaloides (TAIZ; ZEIGER, 2009; WINK, 2010).

Os terpenos ou terpenoides são compostos formados pela fusão de unidades isoprênicas de cinco carbonos. Quando os terpenos são submetidos a altas temperaturas, podem se decompor ou se rearranjar em isoprenos (IP) (TAIZ; ZEIGER, 2009) dímeros, trímeros ou polímeros, dependendo da combinação das unidades. (PRASANTHI e LAKSHMI, 2012). As unidades dos isoprenos ligam-se entre si, geralmente formam cadeias lineares ou em anel. As cadeias podem conter: 10 átomos de carbono (monoterpenos, C₁₀), 15 átomos de carbono (sesquiterpenos, C₁₅), 20 átomos de carbono (diterpenos, C₂₀), 30 átomos de carbono (triterpenos, C₃₀) ou 40 átomos de carbono (carotenos, C₄₀) (PERES, 2004). O isopreno é produzido naturalmente, mas não está envolvido diretamente na formação dos produtos pertencentes a estas classes. São produzidos a partir dos seus precursores universais, o pirofosfato de isopentenila (IPP) e o difosfato de dimetilalilo (DMAPP), provenientes da acetil-Coenzima A (acetil-CoA) (CECHINEL e YUNES, 2007).

Os monoterpenos são os compostos terpenos mais simples, formados por duas unidades de isopreno (GURIB-FAKIM, 2006). Costumam ser voláteis devido a seu baixo peso molecular, sendo constituintes dos óleos essenciais, atuando principalmente na atração de polinizadores. Os principais monoterpenos são osiridóides e piretrinas, sendo alguns destes compostos tóxicos para animais de sangue frio, logo, é utilizado como inseticidas, mas também têm as propriedades analgésica e anti-inflamatória (NOSTRO e PAPALIA, 2012).

Os sesquiterpenos também são constituintes de óleos essenciais de muitas plantas. Estes compostos são antibacterianos, antifúngicos, antihelmínticos, antimaláricos e moluscidas em decorrência dos compostos sesquiterpenos α -metileno- γ -lactona e epóxidos, mas também existe o bisabolol, humuleno e cariofileno (GURIB-FAKIM, 2006).

Os diterpenos são encontrados em plantas e também em animais. Compreendem um grande grupo de compostos não voláteis com várias aplicações terapêuticas. Como exemplos têm o taxol e os seus derivados utilizados como medicamentos anticancerígenos, o forskolina, que atua na hipertensão, e o stevoside que é um edulcorante (OLIVEIRA et al., 2003).

Os triterpenos formam os componentes das resinas, látex e ceras das plantas. São substâncias de grande importância para a saúde humana. Entre os triterpenos está uma importante classe de substâncias, tanto para vegetais quanto para animais; trata-se dos esteróides, os quais são componentes dos lipídios de membrana e precursores de hormônios esteróides em mamíferos, plantas e insetos (PERES, 2004; GURIB-FAKIM, 2006).

3.8 Fenóis

Os compostos fenólicos são estruturas químicas que apresentam hidroxilas (OH) e anéis aromáticos, nas formas simples ou de polímero (ANGELO, 2007), podendo estas estruturas ter grupos substituintes como carboxilas, metoxilas e outras (NYCHAS, 1995).

São compostos pertencentes ao reino vegetal e são responsáveis pelo crescimento, desenvolvimento e reprodução das plantas não apresentando uma função direta nas atividades bioquímicas primárias da planta, por isso são chamados de produtos secundários das plantas (CLARKE, 1989).

As classes de compostos fenólicos encontrados em vegetais superiores são classificadas de acordo com o tipo e número de anel fenólico. Além das classes também pode ter subclasses caso tenha substituições em sua estrutura básica (FARAH e DONANGELO, 2006). Angelo e Jorge (2007) citam que Ribéreau-Gayon (1967) classificou estes compostos em três categorias: 1. Os pouco distribuídos na natureza, constituídos pelo grupo dos fenóis simples, hidroquinona, pirocatecol, resorcinol e os aldeídos; 2. Os polímeros, constituídos pelo grupo dos taninos e ligninas; 3. Os largamente distribuídos na natureza, sendo este grupo dividido em flavonóides (antocianinas, flavonóis e seus derivados), ácidos fenólicos (ácidos benzóico, cinâmico e seus derivados) e cumarinas.

Os compostos fenólicos possuem estrutura variável e com isso, são multifuncionais. A quantidade e composição da estrutura dos compostos fenólicos presentes na planta produzem suas diferentes atividades farmacológicas (ANGELO e JORGE, 2007; FARAH e DONANGELO, 2006).

Entre os modos dos agentes antimicrobianos destruírem microrganismos, é conhecida a sua reação com a membrana celular provocando um aumento da permeabilidade e destruição de

seus componentes (DAVDSON e BRANEN, 1993). A membrana citoplasmática da bactéria é uma barreira permeável que permite a passagem de íons como H^+ , K^+ , Ca^+ e Na^+ que auxiliam no transporte de outros componentes entre os meios (COX, 2000). Este fato é de grande relevância visto que, existe um consenso de que os compostos fenólicos atuam na membrana citoplasmática causando danos e morte bacteriana (SIKKEMA, et al, 1995; BURT, 2004). Este fato foi observado por Walsh e colegas (2003), quando presenciaram o extravasamento dos constituintes celulares pela membrana de *Escherichia coli* e *S. aureus*, em uma pesquisa que objetivava avaliar a atividade de dois produtos fenólicos o timol e eugenol. Os pesquisadores concluíram que a ação destes produtos fenólicos timol e eugenol são na membrana citoplasmática.

3.9 Alcalóides

Os alcalóides são compostos orgânicos cíclicos que possuem pelo menos um átomo de nitrogênio (N) em um estado de oxidação negativo (WINK, 2010). Estes produtos naturais de baixo peso molecular são derivados de aminoácidos aromáticos (triptofano, tirosina), os quais são derivados do ácido chiquímico e alifáticos como a ornitina, lisina, tirosina e triptofano. (PERES, 2004). Estes aminoácidos combinados com moléculas de secoiridoide, esteroide ou terpenoide, permitem a formação de diversas classes de alcaloides, algumas citadas no Quadro 2 (FACCHINI e LUCA, 1998; YANG e STOCKIGT, 2010).

Quadro 2 - Classes de alcalóides sintetizados pelas Plantas

Classes	Aminoácido precursor	Produto
Piperidínicos	Lisina	Coniina, cassina, espectralina.
Indólicos	Triptofano	Quinina, vimblastina, vincristina.
Isoquinolínicos	Tirosina	Morfina, codeína, mescalina.
Tropânicos	Ornitina	Atropina, hioscina, escopolamina.
Pirrolidínicos	Ornitina	Nicotina, higrina

Fonte: Adaptado de Facchini e De Luca, 2008.

Embora existam regulamentações e políticas públicas para a utilização de plantas medicinais nas esferas federais, estaduais e municipais, o uso de fitoterápicos como prática no Sistema Único de Saúde deve ser alicerçado em aspectos da qualidade, segurança e o efeito.

Neste sentido pretende-se contribuir para a institucionalização dos fitoterápicos na Atenção Básica a saúde, com o comprometimento e divulgação científica.

3.10 Extratos de Plantas Medicinais

A extração consiste na primeira etapa para a obtenção dos metabólitos secundários de uma espécie vegetal (COUTO, et al., 2010). Este é um processo físico-químico de transferência de massa, onde os metabólitos podem ser extraídos ao manterem-se em contato com os solventes (CLARK, 1985).

O rendimento dos compostos da planta ao final da extração é influenciado pelas condições em que o processo de extração é realizado, assim, deve-se considerar o método de extração, o solvente, a temperatura, ambiente, relação planta solvente e gastos envolvidos (WONGKITTIPONG et al., 2004; COUTO, et al., 2010). Além destes fatores, a extração é influenciada pela estrutura molecular do soluto, o tamanho, localização e a ligação com outros componentes (PINELO, et al., 2004). A droga vegetal também deve ser levada em consideração, sendo observadas as melhores condições de cultivo e preparação da planta. Preferencialmente se utiliza a matéria prima seca, pois a secagem interrompe processos de degradação, proliferação de microrganismos e facilita o armazenamento e transporte (BRAGA, 2007).

Os extratos vegetais são competitivos em relação aos sintéticos, pois possuem qualidades sensoriais mais próximas às suas matrizes vegetais de origem por serem elaborados utilizando fontes naturais. (MEIRELES, 2003).

O Quadro 3 apresenta os principais fatores desencadeantes da degradação do material vegetal.

Quadro3 - Fatores desencadeantes da degradação do material vegetal durante a extração e isolamento de compostos fenólico.

ETAPA	ORIGEM
Secagem	Luz, Temperatura, O ₂ , Microrganismos
Moagem	Temperatura
Armazenamento	Luz, Temperatura, O ₂
Extração	Método, Água, Temperatura, Solvente
Remoção do solvente	Temperatura, Tempo, O ₂
Isolamento	Catálise em fase estacionária, adsorção, solvente, Tempo e pH

Fonte: Adaptado de Hostettmann, et al, 2008

A escolha do solvente é um fator importante, visto que, é um dos fatores que pode interferir na quantidade de compostos fenólicos que serão extraídos. Deve ser analisado seu potencial em extrair os compostos e a presença de toxicidade (MARQUES; VIGO, 2009). Os solventes mais utilizados para a obtenção dos extratos são: Álcool, água, glicerina, propilenoglicol ou suas misturas (COUTO, et al, 2010).

Outros fatores que interferem significativamente na extração dos compostos são a polaridade do solvente e tempo de extração. Segundo FALKENBERG et al (2004), a polaridade do grupo de compostos fenólicos de interesse na extração determina o solvente de escolha. É importante indicar que a mistura hidroetanólica também modifica a polaridade (MARQUES; VIGO, 2009). O tempo de extração deve ser alterado considerando as partes da planta a serem utilizadas. Geralmente as partes mais duras como raiz e cascas necessitam de maior tempo de contato com o solvente (FONSECA, 2009).

Além destes fatores, a proporção da matéria prima e volvente também deve ser considerada, visto que, uma quantidade muito pequena de solvente inviabiliza a extração (PEIXOTO, 2012).

Os métodos extrativos podem ser escolhidos a depender dos objetivos do extrato, podendo ser:

3.10.1 Extração a frio

3.10.1.1 Maceração

Muito utilizada pela população na preparação de chás e tônicos por ser um método mais barato de obtenção dos extratos (AZMIR et al., 2013). Este método consiste no contato da planta com o solvente por tempos prolongados, em recipiente fechado, estática ou agitação e diferentes temperaturas (ALMEIDA et al., 2010). O fator limitante da maceração é que este método não conduz ao esgotamento da matéria prima vegetal, ocorrendo pelo estabelecimento de um equilíbrio difusional entre o meio extrator e o interior da célula ou saturação do líquido extrator (MARQUES; VIGO, 2009). Quando a maceração é realizada a uma temperatura de 40° C a 60 ° C é chamada digestão. Quando realizada sob rotação constante é chamada digestão dinâmica e remaceração quando o líquido extrator é renovado várias vezes e a quantidade da planta é sempre a mesma (SONAGLIO et al, 2004).

3.10.1.2 Turbólise

É a aplicação de elevadas forças de cisalhamento em rotações de 5000 a 20000 rpm, ocasionando a redução do tamanho das partículas e rompimento das células (SONAGLIO et al., 2004). A trituração da planta facilita o contato constante com o solvente e homogeneização contínua, resultando um alto rendimento de extrato (ALMEIDA et al., 2010).

As desvantagens da turbólise são as limitações de uso para extração de cascas, raízes ou materiais de dureza elevada e a dificuldade na filtração da solução extrativa e (MARQUES; VIGO, 2009; SONAGLIO et al., 2004).

3.10.1.3 Percolação

Neste processo os compostos da planta são extraídos após um período de contato com o solvente. Ocorre o arrastamento do princípio ativo pela passagem contínua do solvente, levando ao esgotamento da planta através do gotejamento lento do material. Este método é vantajoso porque permite obter soluções extrativas mais concentradas, economia do líquido extrator, gradiente de polaridade e tempo de extração relativamente curto (SIMÕES, et al, 2010)

3.10.2 Extração a quente em sistema aberto

3.10.2.1 Decocção

Neste método, a amostra vegetal fica em contato com o solvente em ebulição (FALKENBERG et al, 2004). Indicado para extração de compostos termoestáveis como taninos e flavonoides e partes mais duras e lenhosas da planta (MARQUES; VIGO, 2009). A decocção também pode ser realizada quando as amostras vegetais são colocadas em um balão acoplado a um condensador e aquecido por uma manta térmica por tempo determinado (MARQUES; VIGO, 2009).

3.10.2.2 Infusão

Esta é a técnica mais utilizada pela população mundial, visto que, a infusão é o modo mais simplificado de se extrair os benefícios da planta para o consumo, no ambiente doméstico (ALMEIDA et al., 2015). A extração ocorre com a permanência, durante um período de tempo, das partes da planta, em água fervente em um recipiente fechado (SIMÕES, et al, 2010).

3.10.3 Extração a quente em sistema fechado

3.10.3.1 Arraste por vapor d água

Utilizado para a extração de óleos essenciais, que possuem tensão de vapor mais elevada que a da água, sendo, por isso, arrastados pelo vapor d água. Para esta técnica utiliza-se o aparelho de Clevenger. O óleo essencial obtido, após separar-se da água deve ser seco com Na_2SO_4 anidro (SIMÕES, et al, 2010).

3.10.3.2 Extração em aparelho de Soxhlet

O material vegetal entra em contato com o solvente renovado, em cada ciclo da operação, assim, o processamento possibilita uma extração altamente eficiente. É utilizada, principalmente para extrair sólidos com solventes voláteis, exigindo o emprego do aparelho de Soxhlet (SIMÕES, et al, 2010).

3.10.4 Outros tipos de extração

3.10.4.1 Extração assistida por micro-ondas

A radiação emitida pelo micro-ondas provoca modificações na estrutura celular dos tecidos vegetais da planta, associadas a temperatura e ao gradiente de concentração. A temperatura apressa a extração, no entanto, pode promover degradações inconvenientes como a hidrólise ou racemizações indesejáveis. (YEDHU KRISHNAN; RAJAN, 2016).

3.10.4.2 Extração assistida por ultrassom

Constituem-se processos extrativos, onde se utilizam correntes ou ondas de alta frequência. As ondas emitidas pelo aparelho de ultrassom provocam o fenômeno chamado de cavitação, que promovem com mais efetividade a fragmentação das estruturas e membranas celulares do material vegetal, liberando com mais facilidade os constituintes químicos (AZMIR et al., 2013).

3.11 Óleos Essenciais

Óleos essenciais (OE) são compostos sintetizados por diversas espécies vegetais durante o metabolismo secundário (MONTEIRO et al. 2015; BAKKALI et al., 2008). São

descritos como produtos complexos com grande potencial terapêutico e farmacológico, encontrados com maior incidência nas flores, folhas e caules das plantas aromáticas e armazenados em estruturas secretoras particulares denominados tricomas ou “bolsas” (OLIVEIRA, et al. 2011).

Os OE são encontrados mais facilmente quando o clima é quente, ensolarado oferecendo as melhores condições para colheita (SILVA et al. 2013). O termo “óleo essencial” foi introduzido devido a algumas características físico-químicas como sua aparência oleosa à temperatura ambiente, e essencial porque os óleos eram considerados a alma da planta para a cura (SILVA, 1998).

As principais características de um óleo essencial são sua fragrância e suas diversas atividades farmacológicas como: ação antimicrobiana (COSTA, et al, 2017), antioxidante (SILVA, et al. 2017), fungicida (ALMEIDA, et al. 2017; CAVALCANTE et al, 2017); antiviral, anti-hiperglicêmica (PADUCH et al, 2007; SILVEIRA et al., 2012), larvicida (AGUIAR et al, 2017), antitumoral (LEMES, et al. 2017), ação analgésica, anti-inflamatória (MENDES et al., 2010) e atividade antiparasitária (GONÇALVES, et al, 2017), decorrentes da presença de seus metabólitos secundários, principalmente os compostos à base de uma estrutura isoprena, chamados terpenos (COWAN, 1999). Na indústria os óleos essenciais também são utilizados na fabricação de diversos outros produtos, tais como, perfumes e alimentos. Como exemplo temos a utilização do OE de hortelã-pimenta que é amplamente utilizado na fabricação de enxaguantes bucais e cremes dentais e para dar aroma refrescante à formulação (CANNON et al. 2013).

Outra vantagem importante dos OE é sua volatilidade que os torna ideal para uso em inalações, nebulizações e banhos de imersão. São eliminados do organismo facilmente por vias metabólicas por sua volatilidade e baixo peso molecular (BANDONI e CZEPAK, 2008). Os principais compostos fenólicos encontrados normalmente nos OE são os monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropenos e outros componentes voláteis (FRANZ, 2010). Existem aproximadamente 8000 compostos terpênicos conhecidos, destes, mais de 150 monoterpenos e 1000 sesquiterpenos presentes nos óleos essenciais (TEIXEIRA et al., 2008).

Um aspecto importante para se considerar em relação aos OE são as formas de obtenção, visto que, suas propriedades são obtidas e dependem das diferentes técnicas de extração. Os métodos mais utilizados são: extração por arraste a vapor, prensagem a frio, extração por solventes orgânicos, extração por alta pressão, extração por CO² supercrítico e hidrodestilação (OKOH et al., 2010). O aperfeiçoamento destas técnicas tornou a extração dos OE mais fácil, possibilitando maior ampliação de seu uso na ciência e tornando-o

economicamente mais viável (COMASSETO; DOS SANTOS, 2008; LUBBE; VERPOORTE, 2011).

Segundo Brizzo e colaboradores (2009) existem mais de 300 óleos essenciais de grande importância comercial no mundo. Os 18 óleos essenciais são encontrados no Quadro 4.

As publicações sobre os OEs além de demonstrar suas importantes atividades farmacológicas, seus diversos componentes químicos e suas principais técnicas de extração, estes trabalhos confirmam a importância do aprofundamento nos estudos com óleos essenciais.

Quadro 4 - Principais óleos essenciais comercializados no mundo

Origem do óleo essencial	Espécie
Cânfora	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J. Presl.
Cedro (EUA)	<i>Juniperus virginiana</i> L. e <i>J. ashei</i> Buchholz
Cedro (China)	<i>Chamaecyparis funebris</i> (Endl.) Franco
Citronela	<i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt e <i>C. nardus</i> (L.) Rendle
Coentro	<i>Coriandrum sativum</i> L.
Cravo-da-índia	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. e L. M. Perry
Eucalipto (tipo cineol)	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill., <i>E. polybractea</i> R.T. Baker e <i>Eucalyptus</i> spp.
Eucalipto (tipo citronela)	<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.
Grapefruit	<i>Citrus paradise</i> Macfady
Hortelã-pimenta	<i>Mentha x piperita</i> L.
Laranja (Brasil)	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck
Lima destilada (Brasil)	<i>Citrus aurantifolia</i> (Christm. e Panz.)
Limão	<i>Citrus limon</i> (L.) N.L.Burm.
Menta Japonesa (Índia)	<i>Mentha arvensis</i> L. f. <i>piperascens</i> Malinv. ex Holmes
Patchouli	<i>Pogostemon cablin</i> (Branco) Benth.
Sassafrás (China)	<i>Cinnamomum micranthum</i> (Hayata) Hayata
Spearmint (nativa)	<i>Mentha spicata</i> L.

Fonte: Brizzo et al., (2009) adaptado.

3.12 Plantas Medicinais mais utilizadas para a promoção da Saúde na região da Tríplice Fronteira

3.12.1 *Mikania glomerata sprengel*– Guaco

A *Mikania glomerata sprengel* pertence à família das Asteraceae (Figura 1) e ao gênero *Mikania* que inclui aproximadamente 430 espécies distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais da América, sendo que 171 espécies são encontradas no Brasil (RITTER e MIOTTO, 2005). Entre as espécies desta planta pertencentes ao gênero *Mikania*, destaca-se a *Mikania glomerata* Spreng. e a *Mikania laevigata* Sch. Bip. ex Baker. Estas plantas são encontradas facilmente na mata atlântica, crescendo do Estado de São Paulo até o Rio Grande do Sul. Também são encontradas no Paraguai e Argentina. Por dividirem o mesmo ambiente, torna-se difícil distingui-las, visto que, apresentam estruturas morfológicas, químicas e organolépticas muito parecidas (FREIRE, et al, 2006; GASPARETTO, et al, 2010).

A planta é um subarbusto silvestre de hábito escandente. Seu caule é cilíndrico, ramificado, de coloração castanha acinzentada nas partes de sustentação e verde clara nas partes mais próximas as pontas. As folhas são pecioladas com disposição oposta. Sua base é arredondada, trinervadas ou pentanervadas, com as nervuras impressas na face ventral e salientes na face dorsal e ápice acuminado. Apresentam tamanho de 10 a 15 cm de comprimento e 6 a 8 de largura (GRAÇA, 2004; GASPARETTO, et al, 2012). Suas flores são carnosas e possuem inflorescência panícula tirsoide, com até 30 cm de comprimento de cor esbranquiçadas. Os capítulos apresentam glomérulos com bractéolas lineares medindo aproximadamente 2 mm de comprimento. O aquênio é penta-angular, com aproximadamente 3 mm (FREITAS, 2006).

Figura 1 - *Micania glomerata* (Guaco)

Fonte: Organização Pan Americana (OPAS): Principais Plantas Medicinais, 2017a.

Popularmente a *Mikania glomerata* Sprengé conhecida como coração de Jesus, guaco cheiroso, cipó caatinga, erva de cobra e a *Mikania laevigata* Sch. Bip. ex Baker como guaco de casa e guaco do mato ou ambas são chamadas simplesmente de Guaco (GASPARETTO, et al, 2010). Culturalmente, as folhas desta planta são utilizadas há séculos pela população devido às suas propriedades medicinais no tratamento de enfermidades, principalmente os relacionados com o sistema respiratório como asma, bronquite, inflamação da garganta, ação antipirética, broncodilatadora e antigripal (FREITAS, 2008; LORENZI e MATOS, 2008). Estes benefícios farmacológicos do Guaco foram relatados por pesquisadores que indicaram que as propriedades desta planta provocam relaxamento da musculatura lisa respiratória causando broncodilatação. Estes efeitos são acompanhados de ações antiinflamatórias e antialérgicas e podem estar relacionados ao bloqueio dos canais de cálcio (MOURA et al., 2002; CASTRO et al., 2006). O efeito relaxante dos músculos lisos do sistema respiratório é muito importante para o portador de asma, pois esta patologia se caracteriza por obstrução e inflamação das vias aéreas (SANTOS, 2005).

Além destas atividades farmacológicas, outros estudos indicam ações terapêutica do Guaco como antidiarreica (SALGADO et al., 2005), antialérgica (FIERRO et al., 1999), antioxidante (VICENTINO e MENEZES, 2007), analgésica (RUPPELT et al., 1991), antiofídico (MAIORANO, et al, 2005; RUPPELT et al., 1991) antiulcerativa (BIGHETTI, 2005), antimicrobiana (PESSINI et al., 2003) e anti-inflamatória (FALCÃO et al., 2005).

Segundo Freitas e seu grupo de pesquisa (2008), o Guaco também é indicado em casos de pneumoconiose, decorrente de partículas de poeira aspiradas durante a respiração que causam perda da expansibilidade e fibrose pulmonar.

A forma mais utilizada do Guaco pela população, na procura pela cura de doenças é a infusão (LOPES, et al, 2015), assim como é indicado pela ANVISA, no Formulário de Fitoterápicos Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2011b). No entanto, Alves e colaboradores (2009), relataram que o extrato do Guaco quando utilizado via subcutânea reduz a permeabilidade vascular resultando na diminuição da migração de leucócitos ao local da lesão impedindo sua adesão aos tecidos inflamados. Estes pesquisadores ainda relatam que os metabólitos secundários desta planta quando infiltrados no tecido inflamado inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias no local lesionado.

As propriedades medicinais do Guaco são atribuídas aos metabólitos secundários encontrados em sua estrutura. O metabólito secundário majoritário do Guaco é a cumarina (SANTOS, 2005), mas também estão presentes em sua composição química olipeol, 11-metilbutanóico, diterpeno tipo caureno (VILEGAS, et al, 1997), ácido cinamoilgrandiflórico (OLIVEIRA, et al, 1994), ácido isobutiriloxi caurenóico (VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999), ácido caurenóico metil éster isômeros, acetato de lupeol, (VILEGAS, et al, 1997), etil, dihidrocumarina, etil-hexadecanoato, ácido trans-o-hidroxicinâmico, fitol, linoleato, , ácido palmítico (VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999; FIERRO, et al, 1999), β -sistosterol (VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999), 1-etoxi-1-feniletanol, 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldeído, ácido cumárico, caurenol, ácido hexadecanóide, ácido caurenóico (FIERRO, et al, 1999), 4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzaldeído, ácido-2-acetil-trans-cinâmico (VAZ, 2017), friedelina, ácido grandifólico, ácido ent-beyer-15(16)-en-19-oico (VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999) e estigmasterol (OLIVEIRA, et al, 1994).

Reconhecendo suas propriedades medicamentosas o Ministério da Saúde incluiu o Guaco na relação de medicamentos e insumos complementares para assistência farmacêutica na atenção básica em saúde em 2007 (BRASIL, 2007). Assim os medicamentos a base do fitoterápico do Guaco, na forma de xarope e cápsulas são encontrados nos sistemas de saúde da atenção básica por todo o país (BRASIL, 2008).

É de longa data que o Guaco vem sendo utilizado pela população como alternativa terapêutica para infecções respiratórias (GASPARETTO, et al, 2010). Em decorrência de suas propriedades farmacológicas, seus fitoterápicos têm sido amplamente utilizados pelos programas de fitoterapia implantados pelo Ministério da Saúde na atenção básica a saúde por todo o País. Embora esta planta seja muito utilizada pela população inclusive com o incentivo de órgãos deliberativos de políticas públicas em fitoterápicos como o MS, novas pesquisas

devem ser realizadas objetivando identificar outras atividades biológicas, avaliação da segurança em seu consumo para contribuir com a continuidade de seu uso.

3.12.2 *Mentha piperita* L. – Hortelã pimenta

A *Mentha piperita* L. (Figura 2) pertence à família das Liliáceas e ao gênero *Mentha* que inclui um grande número de espécies. Segundo Harley (1972), Gobert e seu grupo de pesquisa (2002), a taxonomia do gênero *Mentha* já foi considerada como “flutuante”, visto que, a sistemática das plantas de *Mentha* era vista como complicada e muitas vezes questionável devido à hibridização das espécies (Quadro 5).

A importância do gênero *Mentha* é evidenciada pelo seu alto consumo global diário nas formas frescas, secas e óleos essenciais em indústria de alimentos, bebidas, cosmética, farmacêutica e produtos pesticidas (SHAIKH et al. 2014; FIGUEIREDO et al. 2016). O Brasil já obteve o título mundial de produtor de *Mentha*, sendo o Estado do Paraná destaque em produção (FIGUEIREDO et al. 2016; CZEPAK, 1995).

O uso do *Mentha* como planta medicinal é muito difundido entre a população mundial como alternativa terapêutica para diversas enfermidades, consumida principalmente na forma de chá (PÉREZ-JIMÉNEZ et al. 2010). São usadas principalmente para o tratamento de distúrbios do trato gastrointestinal (SHAIKH et al. 2014), mas também são utilizadas para combate da fadiga, como calmante, antidepressivo, atonia digestiva, gastralgia, afecções hepáticas, revitalizante, antialérgico, carminativo, hipotensor, antiespasmódico e bronquite crônica (SOUSA et al. 2012). Outros efeitos foram apontados como sua eficácia na síndrome de intestino irritável, dores abdominais e cólicas intestinais (GOMES, et al. 2013), antiúlcera, antiinflamatórias, antivirais, antimicrobiana, antioxidante (HAEFFNER et al. 2012), desordens biliares, dispepsia, enterite (COSTA et al, 2014), fungicida (FARZAEI et al, 2015), anti-helmínticos (GOERG E SPILKER, 2003), analgésico, cardiogênico (SHAIKH et al. 2014) e larvívica (RAMOS et al. 2017).

Estes efeitos benéficos ao corpo humano são atribuídos aos inúmeros compostos que possuem atividades farmacológicas. Os efeitos farmacológicos estão ligados principalmente à presença de dois grupos de compostos: compostos fenólicos e de óleos essenciais. Os principais compostos fenólicos são derivados de ácido cafeico e formas glicosídicas dos flavonóides luteolina, apigenina, eriodictiol e Naringenin. Os óleos essenciais das plantas de *Mentha* são compostos principalmente de monoterpenos e sesquiterpenos (KUMAR et al., 2011), como mentol, mentona, mentofurano, acetato de mentila e pulegona (COSTA, et al, 2012) que podem ser extraídos por

diferentes métodos de extração. Após sua extração os óleos são submetidos a processos industriais para desdobramento de seus componentes (KAPP, et al. 2013).

Quadro 5 - Híbridos do gênero *Mentha*

ESPÉCIES DE ORIGEM	ESPÉCIE HÍBRIDA
<i>M. arvensis</i> L. × <i>M. suaveolens</i> Ehrh.	<i>M. × carinthiaca</i> Host
<i>M. arvensis</i> L. × <i>M. longifolia</i> (L.) L	<i>M. × dalmatica</i> Tausch
<i>M. aquatica</i> L. × <i>M. longifolia</i> (L.) L.	<i>M. × dumetorum</i> Schultes
<i>M. arvensis</i> L. × <i>M. spicata</i> L.	<i>M. × gracilis</i> Sole
<i>M. aquatica</i> L. × <i>M. suaveolens</i> Ehrh.	<i>M. × maximiliana</i> F. W. Schults
<i>M. aquatica</i> L. × <i>M. spicata</i> L.	<i>M. × piperita</i> L.
<i>M. longifolia</i> (L.) L. × <i>M. suaveolens</i> Ehrh.	<i>M. × rotundifolia</i> (L.) Huds.
<i>M. aquatica</i> L. × <i>M. arvensis</i> L. × <i>M. spicata</i>	<i>M. × smithiana</i> R. Graham
<i>M. aquatica</i> L. × <i>M. arvensis</i> L.	<i>M. × verticillata</i> L
<i>M. spicata</i> L. × <i>M. suaveolens</i> Ehrh.	<i>M. × villosa</i> Huds.
<i>M. longifolia</i> (L.) L. × <i>M. spicata</i> L.	<i>M. × villosa-nervata</i> Opiz

Fonte: Adaptado de Tucker e Naczi, 2006

Figura 2 - *Mentha piperita*(Hortelã pimenta)

Fonte: Organização Pan Americana (OPAS): Principais Plantas Medicinais, 2017b.

A *Mentha piperita* L. é um híbrido de *Mentha spicata* L. (hortelã verde) e a *Mentha aquatica* L. (menta aquática) cultivada na Europa no final do século XVII e distribuída por todo o mundo por adaptar-se facilmente a temperaturas baixas, assim como ao clima tropical (SOUSA et al. 2012).

Esta é uma planta medicinal aromática perene de aproximadamente 30 cm de altura, caule ramificado, contendo folhas pecioladas ovais, pubescentes e com margem serrilhada, apresentando cor verde claro na parte inferior e verde escuro na face superior. Suas flores são de coloração branca ou lilás, em forma de espigas (ASMAR et al. 2011). Popularmente a *Mentha piperita* L. é conhecida como hortelã, hortelã-pimenta, menta e menta-inglesa (SOUSA et al. 2012).

A seguir, no quadro 5, estão listados os compostos fenólicos identificados na infusão da hortelã pimenta.

Quadro 6 - Compostos fenólicos isolados da *Mentha piperita* L.

CLASSE	COMPOSTOS
Ácidos fenólicos	Ácido rosmarínico ^{1,2,3,4,5,6,7} Ácido cafeico ^{2,6,7,8} Ácido salvianólico ³ Ácido salvianólico B ⁵ Ácido dehidro-salvianólico ³ Ácido gálico ⁸ Ácido vanílico ⁸ Ácido siríngico ⁸ Ácido p-cumárico ⁸ Ácido ferúlico ⁸ Ácido litospermico ⁶
Flavonas	Luteolina ⁹ Luteolina O-diglucuronídeo ^{3,5} Luteolina O-glucuronídeo ^{3,5} Luteolina O-rutinosídeo ⁵ Luteolina 7-O-glucuronídeo ⁶ Luteolina 7-O-β-glucuronídeo ⁷ Luteolina 7-O-rutinosídeo ^{1,4,7} Luteolina 7-glicosídeo ⁴ Luteolina-glicopiranosil-ramnopiranosídeo ³ Isorhoifolina (Apigenina 7-O-rutinosídeo) ^{1,4} Pebreolina ^{4,10}
Metoxiflavonas	Gardenina B ⁴ Diosmina ^{1,5}
Flavanonas	Eriodictiol ⁵ Eriodictiol 7-O-glicosídeo ¹ Eriodictiol 7-O-β-glicosídeo ⁷ Eriodictiol-glicopiranosil-ramnopiranosídeo ³ Hesperidina ^{1,7,10} Eriocitrina ^{1,7,5,10} Narirutina ^{1,7,5,10} Naringenina 7-O-β-glicosídeo ⁷
Flavonóis	Catequina ⁸ (-)-Epigallocatequina galato ⁸ Fenólicos Flavonóides ⁷
Lignanais	Medioresinol ⁵ Sulfato de medioresinol ⁵

Fonte: Guedón and Pasquier, (1994)¹; Lee, (2010)²; Zheljzakov et al. (2010)³; Areias et al. (2001)⁴; Kapp et al. (2013)⁵; Fecka et al. (2007)⁶; Fecka e Turek, (2007)⁷; Lv et al. (2012)⁸; Hadjmohammadi et al. (2013)⁹; Gao et al. (2012)¹⁰.

Muitos estudos *in vitro* e *in vivo* foram realizados nos últimos anos com a *Mentha piperita* L, reportando suas ações farmacológicas (QUADRO 7).

Quadro 7 - Ações farmacológicas, preparação utilizada e referência de estudo *in vivo* e *in vitro* da *Mentha piperita* L.

Ações Farmacológicas	Preparação Utilizada	Referência do estudo
Estudos <i>in vitro</i>		
Antibacteriano e antifungico	Extrato alcoólico Extrato aquoso	Ait-Ouazzou et al., 2012
Antiinflamatório	Extrato alcoólico	Belemkar et al., 2013
Antioxidante		Haeffner et al. 2012
Antiviral		Orhan et al., 2012
Antitumoral	Óleos essenciais	Al-Ali et al., 2013
Antialérgica	Extrato alcoólico	Yamamura et al., 1998
Estudos <i>in vivo</i>		
Analgesica		Yousuf et al., 2013
Antialérgica	Extrato alcoólico	Inoue et al., 2002
Antiemética	Óleos essenciais	Tayarani-Najaran et al., 2013
Antiinflamatório	Óleos essenciais	Conforti et al., 2008
Antitumoral	Óleos essenciais	Sun et al., 2014
Antiespasmódico	Diclorometano	Naseri et al., 2008

Fonte: Ministério da Saúde, 2015

A *Mentha piperita* L. é muito utilizada pela população como planta medicinal há décadas, desde a sua descoberta (FIGUEIREDO et al. 2016). A indicação desta planta para o tratamento de enfermidades está relacionado com seus compostos fenólicos e óleos essenciais que são variáveis conforme a espécie, época de cultivo e fatores climáticos.

Embora alguns estudos tenham apontado que *Mentha piperita* L. tem ação antibacteriana, novos estudos tem que ser realizados para que todos os benefícios desta planta sejam explorados.

3.12.3 *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek - Espinheira-santa

A *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (Figura 3), pertence a família Celastraceae a ao gênero *Maytenus*. A *Maytenus ilicifolia* é conhecida popularmente como espinheira santa, no entanto em algumas regiões do país também é conhecida como salva vidas, cancorosa, cancerosa e espinho de Deus (CORDEIRA, et al, 1999). É nativa do sul do Brasil, Paraguai, norte da Argentina, Bolívia, Uruguai e Chile (PESSUTO et al., 2009). Tem bom desenvolvimento em solos argilosos, com alto teor de matéria orgânica, bem drenados, e clima temperado e subtropical (MAGALHÃES, 2004).

Esta planta apresenta-se com arbustos de até 5 metros de altura, com ramos glabros, e folhas curto pecioladas, coriáceas, óvalo-oblongas ou elípticas, com até 15 centímetros de comprimento e 7 de largura, ápice agudo e base obtusa. Uma característica das folhas que deu origem ao seu nome é o fato que cada bordo da folha ter de 2 a 7 dentes agudos. Apresenta pequenas flores amarelo esverdeadas, pentâmeras, unissexuais, reunidas em fascículos axilares e frutos cápsula bivalva, avermelhada de até 1,0 centímetros de comprimento (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010d).

A espinheira santa é muito utilizada da medicina popular e suas propriedades são citadas na literatura como: anti-neoplásica, antiasmática (ZHU, et al., 1998), antileucêmica (MELO, et al, 2001), antiinflamatório, antimicrobiano, sedativo e antioxidante (ALVES, et al., 2011; MAGALHÃES et al., 2011; LIMA et al., 2011;; NEGRI, ET AL. 2009). Ela faz parte da RENAME sendo indicada como coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal e sintomas de dispepsia (BRASIL, 2015b). O efeito de protetor gástrico desta planta é comparado ao do medicamento cimetidina, utilizada como anti-histamínico de ação inibitória sobre a hemorragia digestiva e sobre a secreção gástrica de ácidos, comumente observados na úlcera péptica (MACAUBAS, et al., 1988).

Figura 3 -*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek

Fonte: <http://alkimystika.blogspot.com.br/2013/12/espineira-santa-maytenus-ilicifolia.html>

Suas atividades farmacológicas são atribuídas aos compostos encontrados em suas estruturas tais como: Triterpenos quinonametídeos (friedelanol e friedelina) (BUFFA FILHO et al., 2004); flavonóides (calferol-3-*O*-[2-glicopiranosil-(1-3)-ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]-β-D-galactoriranosil (SANNOMIYA, et al., 1998); Terpenos (maitenina, tringenona, isotenginona II, congorosinas A e B, ácido maitenóico); Óleos essenciais (friedenelol) (ALONSO, 1998 apud SANTOS-OLIVEIRA, 2009); Dímeros de triterpenos (SHIROTA et al., 2004), Triterpenóides tetracíclicos (NÚÑES et al., 2004), Alcalóides piridínicos sesquiterpênicos (maiteina, maitanprina e maitensina) (SANTOS et al., 2012a); Taninos, principalmente os gálicos (epicatequina, epigallocatequina e galato de epigallocatequina) (HOLNIK et al., 2015) glicolipídeos (monogalactosildiacilglicerol, digalactosildiacilglicerol, trigalactosildiacilglicerol, tetragalactosildiacilglicerol e sulfoquinovosildiacilglicerol) (MENDES et al., 2006); glicosídeos fenólicos (VILEGAS et al., 2001).

Os Triterpenos quinonametídeos são metabólitos secundário restritos a plantas da família *Celastraceae*. As atividades farmacológicas como antifúngica (GULLO et al., 2012), anti-inflamatória (KIM et al., 2009), antiprotozoário (SANTOS, et al. 2012a), antioxidante (DOS SANTOS et al., 2010), antibacteriana (FILHO, et al, 2015), e antineoplásico (YAN et al., 2014; LIU et al., 2014) são atribuídas a estes metabólitos. Os taninos, principalmente a epigallocatequina, e os óleos essenciais (friedenelol) são responsáveis por parte dos efeitos

gastroprotetores (HOLNIK et al., 2015). Estes compostos formam uma camada protetora na mucosa ou pele, favorecendo a recuperação do organismo (SANTOS, 2002).

Outra atividade atribuída a *Maytenus ilicifolia*, é a ação contra leucemia linfoblástica. Esta ação está ligada aos compostos Sesquiterpenos, Triterpenos e Maitenosídeos (SCHANEBERG et al., 2001).

A espinheira santa é muito utilizada pela população como uma alternativa terapêutica para o tratamento de enfermidades. A forma mais utilizada para o consumo da planta pela população é a infusão (ALMEIDA et al., 2015). Por ser uma planta muito utilizada pela população, novos estudos devem ser realizados para contribuir com o conhecimento popular.

3.12.4 *Aloe vera* - Babosa

A *Aloe vera*, (Figura 4), pertence à família das Liliáceas e ao gênero *Aloe* que inclui mais de 400 espécies. É uma planta xerófita de cor verde, com formato de lanças que crescem com formação de roseta. Suas folhas são grossas, suculentas, medindo de 30 a 60 cm de comprimento, com bordas envoltas de dentes espinhosos, possuindo uma face ventral que é plana, e uma face dorsal que é convexa, lisa e serosa. Suas flores são vistosas, apresentam tonalidade branco-amarelada, em formato tubular. (LORENZI; MATOS, 2008; PARENTE et al., 2013; BRASIL, 2017).

Popularmente é conhecida como Babosa, aloe, aloe-de-barbados e aloe-de-curaçao a depender da região do Brasil ou outro continente, e na literatura científica é denominada de *Aloe vera* (L.) Burm.f, *Aloe barbadensis* Mill. *Aloe barbadensis* var. *chinensis* Haw., *Aloe perfoliata* var. *vera* L., *Aloe chinensis* Bak. e *Aloe vera* var. *chinensis* Berger. (LORENZI; MATOS, 2008; PALHARIN et al., 2008; FREITAS, 2014).

É uma planta que cresce em qualquer tipo de solo. No Brasil, ela se adaptou muito bem no cerrado brasileiro certamente por ser nativa do norte da África, onde habitam desertos e estepes africanas com luz solar direta e solo pouco úmido, tomando uma forma de cacto (PARENTE et al., 2013). A maturidade da planta é atingida após quatro anos, período de maiores aproveitamento de seus benefícios medicamentosos (FREITAS, 2014).

Suas folhas são estratificadas em duas partes, a externa, que é uma casca verde rica em feixes vasculares onde se pode extrair um suco. Este suco tem cor marrom escura, forte odor, sabor muito amargo e flui espontaneamente das folhas quando cortadas. Sua composição principal são os derivados antracênicos sendo as aloínas (barbaloina e isobarbaloina) os mais conhecidos (ATHERTON, 1997; SACCÙ; BOGONI; PROCIDA, 2001). A parte interna da

folha constitui-se de uma massa consistente, incolor, de aparência viscosa e que recebe o nome de gel da *Aloe vera*.

Figura 4 - *Aloe vera*(Babosa)

Fonte: Organização Pan Americana (OPAS): Principais Plantas Medicinais, 2017d.

O gel da *Aloe vera* apresenta inúmeros compostos que possuem atividades farmacológicas (RAMOS, PIMENTEL, 2011). O composto fenólico em maior quantidade na *Aloe vera* são as antraquinonas, sendo encontrados também os benzoquinonas e naftoquinonas, pertencentes ao grupo das quinonas (EL-SHEMY *et al.*, 2010). Além destas quinonas, o gel é composto por mais de 70 componentes como polissacarídeos, vitaminas A,B,C e E, vários sais minerais, aminoácidos, flavonóides, esteróide, enzimas, proteínas e taninos, sendo a sua maior parte, por volta de 97%, constituída de água e carboidrato.(Quadro1)(MARTINS, 2010;SURJUSHE, 2008; FOSTER; HUNTER; SAMMAN, 2017; PARENTE *et al.*, 2013).

Entre suas propriedades farmacológicas e os mecanismos propostos para explicar suas atividades, são citadas a ação de antiinflamatória e cicatrizante, relacionados com a existência de acemanana e polissacarídeo (manose-6-fosfato), capazes de estimular *in vitro* macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 a liberarem interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , óxido nítrico e proliferação de fibroblastos, substancias responsáveis por esse efeito (ZHANG; TIZARD, 1996; JETTANACHEAWCHANKIT *et al.*, 2009).A atividade hiperglicemiante e dislipidemiante também são citados por Tanaka, *et al.*, (2006). Essas ações

ocorrem pela existência de cinco fitos esteróis sendo: lofenol, 24-metil-lofenol, 24-etil-lofenol, cicloartanol e 24-metileno-clartanol.

A Babosa também foi considerada eficaz no tratamento de psoríase. Syed et al. (1996) e Choonhakarn et al. (2010) realizaram estudos clínicos randomizados controlados com inúmeros pacientes que sofriam de psoríase leve a moderada, aplicando um creme a base de Babosa três vezes ao dia sobre a psoríase. Os pacientes foram considerados curados ao final de quatro semanas de tratamento.

Os efeitos da Babosa sobre várias linhagens de câncer também foram reportadas (ZISHAN et al. 2017). Acredita-se que os compostos antraquinonas, acemanana, aloína e aloe-emodina tenham efeito citotóxico a determinados tipos de tumor, causando uma redução de células tumorais na fase mitótica por indução de apoptose. (ESMAT et al. 2006). Tomasin e Gomes-Marcondes (2011) indicam que os compostos fenólicos da planta podem estimular o sistema imune, alterar o ciclo e diferenciação celular e exercer atividade antioxidante sobre o tumor, reduzindo seu tamanho.

Outra atividade farmacológica da *Aloe vera*, é sua capacidade antibacteriana (CATALDI, 2015). O gênero desta planta contém em sua folha, restritamente no gel, componentes antibacterianos sobre vírus, fungos e bactérias Gram negativas e Gram positivas que foram demonstrados nos últimos anos por vários estudos nacionais e internacionais (BEPPU *et al.*, 2004; OLIVEIRA, 2007; LAWRENCE; TRIPATHI; JEYAKUMA, 2009), atribuindo essa ação a uma complexa composição de seus constituintes químicos. Os principais compostos antraquinônicos encontrados na babosa que agem como antibacterianos são a aloesina, aloenina, aloe-emodina, emodina barbaloina e isobarbaloina, aloeresina, e isoaloeresina. (CHOI, 2003; EL-SHEMY *et al.*, 2010; HU; XU; HU, 2003). Existe um consenso de que estes compostos atuam na membrana citoplasmática da bactéria, alterando sua estrutura, transporte ativo, função e coagulando seu conteúdo celular (SIKKEMA, et al, 1995; BURT, 2004). Este fato foi observado por Walsh e colegas (2003), quando presenciaram o extravasamento dos constituintes celulares pela membrana de *E. coli* e *S. aureus*, em uma pesquisa que objetivava avaliar a atividade de dois produtos fenólicos o timol e eugenol. Os pesquisadores concluíram que as ações destes produtos fenólicos timol e eugenol são na membrana citoplasmática.

Na literatura encontramos com menor frequência outras atividades farmacológicas como a melhora clínica de portadores de asma brônquica ao fazer uso de xarope à base de Babosa (RIVAS et al. 2004), no tratamento de conjuntivite (GUERRA et al. 2008) e líquen plano bucal (SALAZAR-SANCHEZ et al. 2010).

É possível perceber que ao longo das ultimas décadas várias benefícios foram atribuídos a *Aloe vera*, provavelmente em decorrência de seus compostos. Freitas et al (2014)

além de relatarem as atividades benéficas da planta, relatam seus possíveis efeitos tóxicos como hepatite aguda e outros sintomas como vômito, náuseas e diarreia. Assim, é imprescindível que novos estudos sejam realizados para melhor definição da forma mais segura de se administrar esta planta no ser humano.

Quadro 8 - Composição química da *Aloe vera*

CLASSE	COMPOSTOS
Antraquinonas/ Antronas	Aloe-emodin, ácido eólico, antranol, aloína A e B (ou colectivamente conhecidos como barbaloin), Isobarbaloina, emodina, éster de ácido cinâmico.
Carboidratos	Manano puro, manano acetilado, glucomanano acetilado, glucogalactomanano, galactano, galactogalacturano, arabinogalactano, galactoglucoarabinomannano, substância péctica, xilano, celulose.
Cromonas	8-C-Glucosil- (2'-O-cinamoil) -7-O-metilalodiol A, 8-C-glucosil- (S) -loesol, 8-C- glucosil-7- O-metil- (S) -aloesol, 8-C-glucosil-7-O- etilalodiol, 8-C-glucosil-noreugenina, isoaloeresina D, Isorabaicromona, neoaloesina A
Enzimas	Fosfatase alcalina, amilase, carboxipeptidase, catalase, ciclooxidase, ciclooxigenase, lipase, oxidase, fosfoenolpiruvato carboxilase, superóxido dismutase.
Minerais	Cálcio, cloro, crómio, cobre, ferro, magnésio, manganês, potássio, fósforo, Sódio, zinco.
Lipídeos e outros compostos orgânicos	Ácido araquidônico, ácido y-linolênico, esteroides (campesterol, colesterol, β-sitosterol), triglicéridos, triterpenóide, giberelina, ligninas, sorbato de potássio, ácido salicílico, ácido úrico.
Aminoácidos	Alanina, arginina, ácido aspártico, ácido glutâmico, glicina, histidina, hidroxiprolina, isoleucina, Leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, tirosina, valina.
Proteínas	Lectinas, substância semelhante à lectina.
Sacarídeos	Manose, glucose, L-ramnose, aldopentose
Vitaminas	B1, B2, B6, C, β-caroteno, colina, ácido

	fólico, α -tocoferol
--	-----------------------------

Fonte: HAMMAN, J.H., 2008.

3.13 Avaliação da Citotoxicidade

Avaliações biológicas de substâncias ou materiais para uso na prevenção ou danos a saúde, são realizados para determinar a existência de toxicidade que poderá resultar do contato entre as substâncias ou materiais com o organismo (DUARTE, 2015). As substâncias ou materiais que serão testados não podem gerar efeitos carcinogênicos, efeitos adversos sistêmicos ou locais e impedir o desenvolvimento ou morte celular. O tempo de contato e a natureza química destes produtos que serão testados em laboratório devem ser considerados para escolha do teste de avaliação biológica.

A determinação da citotoxicidade *in vitro* é uma das principais escolhas para testar a compatibilidade entre organismos e produtos naturais ou sintéticos para a saúde (ISO 10933-5, 2009). Os testes *in vitro* são a principal escolha para a determinação da citotoxicidade, pois, são financeiramente mais viáveis relativamente fáceis de controlar, evitam utilização de modelos animais, o enfrentamento de importantes questões éticas e apresentam maior reprodutividade quando comparados a testes *in vivo* (FRESHNEY, 2005). No entanto salienta-se que os testes *in vitro* não substituem os testes *in vivo*, ambos são importantes para testar o potencial dos produtos (KIRKPATRIC, 1990).

Esta metodologia constitui-se em uma valiosa ferramenta, visto que, permite avaliar os mecanismos de reação pelos quais os componentes dos produtos que estão sendo estudados podem gerar sobre células, como alterações no crescimento, lise celular, mudanças na permeabilidade celular e obter informações sobre a adesão, morfologia e proliferação celular (WILLIAMS, 2014). Assim, é possível avaliar funções e estruturas encontradas em todas as células de um organismo como mitocôndrias, membrana celular, ribossomos, lisossomos e cromossomos, ou seja, é possível avaliar a citotoxicidade basal, que pode afetar outras funções específicas da célula (EINSENBRAND et al, 2002).

Existem três categorias de ensaio de citotoxicidade que são: 1. Contato direto: a substância ou material fica em contato direto com a célula. 2. Por extração: um solvente (meio de cultura) é colocado em contato com a substância ou material por um período de tempo que ocasionará a liberação de componentes da decomposição da substância ou material no meio de cultura, e posteriormente será colocado em contato com as células. 3. Difusão em Agar: Também chamado contato indireto. A substância ou material a ser avaliado fica sobre uma

camada de agar que esta sobre as células. Os possíveis componentes tóxicos se difundir no Agar (ISO 10993-5, 2009).

Estas categorias se diferem quanto à forma em que as células são expostas ao entrar em contato com as substancias ou materiais em análise. Os ensaios de contato direto e por extração possibilitam a avaliação quantitativa (quantificação do número de células e atividade celular) e qualitativa (avaliar a morfologia) dos efeitos citotóxicos, enquanto o teste de difusão em ágar permite apenas a avaliação qualitativa da citotoxicidade (ISO 10993-5, 2009).

3.14 Significância Sanitária da Resistência Bacteriana a antibióticos no Brasil

O aumento da resistência bacteriana aos antibióticos é um sério problema de saúde pública global enfrentada nas últimas décadas. Um microrganismo é resistente a um determinado antibiótico quando é capaz de crescer *in vitro* em presença de concentração inibitória mínima deste fármaco (RODRIGUES, 2011).

O fenômeno da resistência é considerado natural e até mesmo ecológico por ser uma resposta da bactéria frente ao abusivo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente. Esses microrganismos possuem uma capacidade alta de adaptação em diversas condições como a exposição a agentes químicos potentes. Isso ocorre porque sofrem mutações e trocam seu material genético entre a mesma ou diferente linhagem bacteriana, rapidamente (SCHAECHTER et al. 2009).

Evidencias indicam que antes do século XXI, a resistência de bactérias a antibióticos ocorria em hospitais, predominantemente, ampliando-se paulatinamente para a comunidade em indivíduos imunocompetentes (FERNANDES, 2006).

Um dos fatores que mais contribui com o desenvolvimento significativo da resistência bacteriana em todo o mundo é o uso inadequado dos antibióticos (HAMISHEHKAR, et al., 2016). A utilização inapropriada de antibióticos resulta para a sociedade em altos custos e consequências trágicas para a saúde, como o prolongamento das doenças ocasionando o crescimento do número de hospitalizações, diminuição da eficácia dos tratamentos e o aumento da mortalidade (MOURA, et al., 2011; OLAECHEA, et al., 2010).

As bactérias passam a ser resistentes aos antibióticos quando desenvolvem mecanismos capazes de os inativar. Os principais mecanismos que ocorrem nas bactérias são: a modificação ou destruição enzimática do antibiótico, redução da permeabilidade celular bacteriana aos antibióticos, alterações nas moléculas bacterianas alvo dos antibióticos e a

produção de moléculas alvo alternativas que não são inibidas pelo antibiótico (SILVEIRA, et al., 2006; ROCHA et al., 2011). Embora o mecanismo de resistência seja variável de bactéria para bactéria, é muito importante conhecer estes mecanismos genéticos e bioquímicos envolvidos neste fenômeno para compreender como a bactéria pode desenvolver a resistência (GUIMARÃES et al, 2010).

A vigilância constante de medidas como o uso racional de antibióticos, o controle e a prevenção da disseminação de microrganismos e a descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos, são pontos passíveis para se evitar o desenvolvimento de bactérias resistentes (DZIDIC et al, 2008).

Mediante o aumento de microrganismos patógenos resistentes a múltiplas drogas associado com o concomitante número de indivíduos imunossuprimidos, surge a preocupação para a procura de novas alternativas de tratamento (BRUNING et al., 2012). Várias medidas tecnológicas têm sido sugeridas ao longo do tempo para solucionar o problema da resistência de microrganismos a drogas convencionais, sendo uma delas a procura de novos antimicrobianos a partir de espécies vegetais (CECHINEL FILHO, 2000). Há grande interesse científico, dentre as novas alternativas, nas plantas medicinais, como produto natural, devido à possibilidade de empregá-las no tratamento de infecções, por proporcionarem grandes chances de se obterem moléculas protótipos devido à diversidade de seus constituintes (ARUNOTAYANUN e GIBBONS, 2012; LIMA et al., 2006).

Considerando a grande diversidade de produtos naturais de origem vegetal existente, seu baixo custo e fácil acessibilidade, muitos países têm investido para a obtenção de substâncias com atividades antimicrobiana, advindas de plantas conhecidas como medicinais (GUERRA, et al, 2012). A resposta para a capacidade antimicrobiana das plantas pode ser encontrada em suas várias vias metabólicas secundárias que dão origem a compostos antimicrobianos. Nesse contexto as plantas podem ser uma boa fonte para direcionar a busca por compostos promissores (BERTUCCI et al. 2009).

3.15 Microrganismos de grande impacto na saúde humana

3.15.1 *Staphylococcus aureus*

Os *Staphylococcus* são cocos Gram e catalase-positivos, com aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro, imóvel, anaeróbio facultativo, podendo crescer em meio aeróbio e anaeróbio e com grande concentração de sal. O gênero *Staphylococcus* pertence à

família *Micrococcae* e possui 35 espécies, sendo que 17 subespécies e grande parte delas podem ser isoladas de seres humanos. Podem ser encontrados em diversas formas, que vão de isolados, aos pares, em cadeias curtas, ou agrupados irregularmente (com aspecto semelhante a um cacho de uvas) que é sua forma mais comum (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016; SCHAECHTER e ENGLEBERG, 2009).

O *Staphylococcus aureus* foi descrito pela primeira vez em 1880, em pus de abscessos cirúrgicos, pelo cirurgião escocês Alexandre Ogston (OLIVEIRA, 2006), constituindo-se como a espécie de maior interesse entre os pesquisadores e profissionais de saúde por ser a bactéria de maior incidência e prevalência em infecções hospitalares e comunitárias (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016; CARVALHO, et al., 2016). Ocorreram em meados dos anos de 1950, os primeiros registros de surtos por *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina (OLIVEIRA, 2006; ALANIS, 2005).

S. aureus é um microrganismo ubíquo, sendo encontrado no ambiente de circulação do ser humano, sendo o próprio homem seu principal reservatório. No corpo humano facilmente é encontrado nas fossas nasais, garganta, intestinos e pele. Desses sítios anatômicos, as narinas possuem o maior índice de colonização, cuja prevalência é de cerca de 40% na população adulta, podendo ser ainda maior dentro de hospitais (CAVALVANTI, 2005). No ambiente hospitalar esse microrganismo é facilmente isolado de pacientes colonizados trazendo grandes riscos para pacientes em diálise, queimados, diabéticos e HIV-positivos, visto que podem causar infecções potencialmente fatais. Na comunidade, infecções da pele e tecidos moles são comuns. (CARVALHO, et al., 2016; SCHAECHTER e ENGLEBERG, 2009).

Para causar a infecção, a *S. aureus* adere à pele ou à mucosa rompendo em seguida as barreiras do epitélio (BERGER, 2006). O alto potencial infeccioso desta bactéria se dá por sua facilidade de multiplicação e disseminação nos tecidos e pela produção de enzimas e toxinas de grande poder patogênico (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016).

A resistência de *S. aureus* emerge como um problema mundial de saúde pública atraindo a atenção da OMS, Centro de Prevenção e Controle de Doenças- CDC e ANVISA (CARVALHO, et al., 2016). Frente a este contexto, diversas iniciativas têm sido propostas como o incentivo à criação de novos produtos terapêuticos. Entre os novos produtos, muitos são desenvolvidos a partir de plantas medicinais (CARVALHO, 2008). Pesquisas evidenciaram que estas podem ser fontes de substâncias antimicrobianas (PORFÍRIO et al. 2009; RIBEIRO et al. 2009; MENEZES et al. 2009; CANTON e ONOFRE, 2010; VINAGRE et al. 2011; MENDES et al. 2011; NASCIMENTO et al. 2012),

Entre as doze plantas da relação nacional de medicamentos essenciais para o SUS, é sabido que o extrato de três dessas doze plantas, foram testadas com sucesso contra *S. aureus* (SÁ, et al, 2014; PEDROTE, et al, 2011; TORIBIO, et al, 2007), quatro tiveram sucesso contra outras bactérias Gram positivas e Gram negativas, sendo uma em sinergismo com clorexidine (BAZVAND, et al, 2014; USHIMARU, et al, 2012; MOTAMEDI, et al, 2010; VIEIRA, et al, 2014), outras duas demonstraram poder antimicrobiano contra fungos (SAMBER, et al, 2015; ZHU, et al, 2005) e sobre três delas, não se tem relato de estudos. As amostras de *S. aureus* testadas nestes estudos eram cepas *American Type Culture Collection* (ATCC) e não cepas isoladas de ambiente hospitalar ou ambiental. Poucos são os estudos para consagrar tais plantas como antibactericidas ou antibacteriostáticos relacionados à *S. aureus*.

3.15.2 *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria gram-negativa, aeróbia facultativa na forma de um bastonete, pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, que mede cerca de 2 µm por 0,5 µm, , que se encontram amplamente distribuídos no meio ambiente e na microbiota normal do trato intestinal de humanos e animais (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016). Não possui flagelos, apresenta uma cápsula polissacarídica, responsável por sua aparência mucóide que tem função de proteger a bactéria contra fagocitose e bactericidas e causa alta virulência nos organismos *in vivo*.

Essa bactéria é uma grande causadora de infecções hospitalares. É responsável por uma significativa taxa de mortalidade relacionada a manifestações clínicas como pneumonia, infecção urinária, septicemia, infecções de feridas, atingindo principalmente indivíduos com sistema imunológico enfraquecido, como recém-nascidos, idosos e imunocomprometidos (ESTEVEZ et al., 2016).Embora, seja uma bactéria responsável por inúmeros casos de infecções hospitalares, ela também pode causar pneumonia lobar comunitária primária. Alcoólatras e pessoas com comprometimento na função pulmonar estão sob maior risco de pneumonia devido a sua incapacidade de eliminar do trato respiratório inferior as secreções orais aspiradas. A pneumoniacausada por espécies de *Klebsiella* comumente resulta em necrose de alvéolos, formação de cavidades e a formação de muco sanguinolento (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016).

As drogas de escolha para eliminar essas bactérias são os carbapenêmicos. No entanto, uma característica predominante da *Klebsiella pneumoniae* é sua capacidade de tornar-se resistente a essa classe de drogas, sendo os mecanismos emergentes à resistência aos

carbapenêmicos, a produção de enzimas que podem degradar essa classe de antibióticos dificultando o tratamento de infecções graves (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). Compreender seus mecanismos relacionados à virulência é de grande importância, visto que, grande parte das infecções relacionadas à assistência estão relacionadas à *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC). A KPC apresenta enzimas que além de hidrolisar os carbapenêmicos, inativa as penicilinas, monobactâmicos e cefalosporinas aminoglicosídeos (ZHAO et al., 2014). As classes de antibióticos que apresenta alguma atividade no tratamento de infecções por KPC são a polimixina B ou E (colistina), associada a algum aminoglicosídeos (amicacina ou gentamicina), tigeciclina e/ou carbapenêmicos (MONACO et al., 2014; BRASIL, 2013).

Com isso, a *K. pneumoniae* é uma das bactérias que no momento são mais relacionadas a infecções originadas na assistência ao indivíduo, devido ao grande número de surtos hospitalares relacionados e a alteração do seu padrão de sensibilidade aos antimicrobianos (VERDI, 2016).

Segundo VERDI (2016), a *Klebsiella pneumoniae* tem se tornado uma séria ameaça a saúde da população, principalmente aos indivíduos hospitalizados, em destaque os pacientes de Unidades de Terapia Intensiva, neonatos e os imunossuprimidos. Esta ameaça está intimamente relacionada com seus fatores de virulência.

Assim, é imperativo a continuidade de pesquisas científicas sobre os mecanismos de resistência da *Klebsiella pneumoniae* assim como estudos sobre novas alternativas terapêuticas.

3.15.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria pertencente à família Pseudomonadaceae que se apresenta na forma de bastonetes de 0,5 a 0,8 µm de largura por 1,5 a 3,0 µm de comprimento. É um bacilo Gram-negativo, aeróbio, não-esporulado, não-fermentador de glicose na forma de bastão e móvel devido à presença de um flagelo polar (MURRAY et al. 2016).

Esta espécie produz com maior frequência os pigmentos piocianina, de cor azul, e pioverdina, de cor verde, cores características em quadros infecciosos quando *P. aeruginosa* é o agente etiológico (MURRAY, et al. 2016; TRABULSI, et al. 2002). Em decorrência destas colorações, de princípio a *P. aeruginosa* foi chamada de *Bacillus pyocyaneus*, até ser descrita por Luke, em 1862 (LYCZAK, 2000). Além desses pigmentos, algumas amostras produzem

outros pigmentos como a piorrubina de cor avermelhada e a piomelanina, de cor marrom e preto (MURRAY, et al. 2016; TRABULSI, et al. 2002).

Com a formação de pigmentos descritos, as características de suas colônias e seu odor típico, se torna fácil reconhecer a *P. aeruginosa* em cultura. As colônias podem ser puntiforme gelatinosa, rugosa ou mucosa (MURRAY et al. 2016). A forma mucóide é formada mediante a produção de grandes quantidades de um polissacarídeo extracelular, o alginato, muito comum em amostras clínicas de portadores de fibrose cística (WAITE, 2017). Cepas mucóides são importantes porque permitem maior aderência a superfícies celulares e a composição de sua membrana externa forma uma barreira à passagem de substâncias, como antibióticos, que precisam saturar toda a sua superfície antes da penetração, conferindo maior resistência a essas cepas (WAITE, 2017).

Esta bactéria é caracterizada por ser um microrganismo de ampla distribuição ambiental como plantas, água, solo, tecido animal, equipamentos médicos e superfícies úmidas (ZOWALATY, et al, 2015). Por ter predileção por superfícies úmidas esta bactéria é encontrada em regiões do corpo humano como axilas, períneo, orofaringe e mucosa nasal, no entanto, o trato gastrointestinal é a área de maior colonização (MURRAY et al. 2016). É um importante patógeno humano que está frequentemente associado a infecções hospitalares, acometendo, principalmente, pacientes imunossuprimidos, assim, esta espécie bacteriana é considerada um patógeno oportunista, uma vez que, raramente, está associada a infecções comunitárias em indivíduos imunocompetentes (KOLLEF, et al, 2014). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de *P.aeruginosa* são queimaduras de grande extensão no corpo humano, neutropenia, procedimentos invasivos recorrentes em pacientes debilitados e fibrose cística (BUBONIA-SONJE, M, et al, 2015).

P. aeruginosa é a principal causa de infecções hospitalares entre os bacilos Gram-negativos não-fermentadores de glicose (MORADALI, 2017). As infecções causadas por esta bactéria são invasivas e toxigênicas. Além de sua estrutura externa e componentes da superfície celular, produz metabólitos extracelulares (elastases, proteases), que desenvolvem um papel biológico importante na virulência e patogênese das infecções (POLLACK, 2000). Em relação à invasão tecidual, fosfatase alcalina, exoenzima S, citotoxina, elastase, exotoxina A, lipase e fosfolipase são os principais produtos extracelulares que estão relacionados a esse processo (PEÑA et al, 2015).

As fontes intra-hospitalar de maior contaminação são os aparelhos de ventilação mecânica, sistemas de hemodiálise, pias e artefatos de limpeza. A taxa de colonização por *P. aeruginosa* na mucosa e pele de pacientes hospitalizados em uso de antibióticos de amplo

espectro, tratamento quimioterápico ou que utilizam mecanismo artificial de respiração pode exceder 70% (MORADALI, 2017). Sua importância como um microrganismo facilmente encontrado em ambiente hospitalar também está associado em sua relativa resistência aos antibióticos e a suscetibilidade diminuída aos antissépticos e desinfetante associada a uma difícil erradicação da doença, conseqüentemente com elevados índices de morbidade e mortalidade (Yayan, et al. 2015). Estudos realizados no Brasil indicam percentuais de resistência de 58,9% até 82,7%, de *P.aeruginosa* aos agentes antimicrobianos (GONÇALVES, 2009). O SENTRY (Sentry Antimicrobial Surveillance Program) sistema de vigilância que monitora a resistência a antimicrobianos em várias regiões do mundo, revela que as taxas de resistência têm aumentado globalmente para todos os antimicrobianos, no entanto, existem índices mais elevados na América Latina (NEVES, 2011).

A classe de antibióticos carbapenêmicos (imipenem e meropenem) são betalactâmicos de amplo espectro, com atividade bactericida no tratamento de infecções provocadas por isolados multirresistentes de *P. aeruginosa* e possuem estabilidade diante da maioria das betalactamases (OLIVEIRA, et al, 2017). Nos hospitais brasileiros, principalmente em unidades de tratamento de pacientes graves, a resistência a antibióticos é muito preocupante. Estudos multicêntricos têm mostrado que a resistência ao imipenem, que é a principal escolha para o tratamento de *P. aeruginosa*, é o principal problema encontrado no enfrentamento da resistência desta bactéria e os índices de resistência em nosso país têm aumentado drasticamente nos últimos anos (NEVES, 2011). Fatores como: Superexpressão de bombas de efluxo; Perda de porinas; Presença de proteínas de ligação às penicilinas com baixa afinidade por carbapenêmicos e Hidrólise enzimática são responsáveis pela significativa diminuição da sensibilidade de *P.aeruginosa* ao imipenem. A impermeabilidade da membrana, devido à perda de porinas ou à superexpressão das bombas de efluxo, são os mecanismos responsáveis pela resistência ao imipenem e também a várias classes de antibióticos (POTRON, 2015)

Por muitos anos a *P.aeruginosa* tem sido estudada pela comunidade acadêmica no intuito de compreender seus mecanismos de patogenicidade e mecanismos de resistência, visto que, é uma bactéria notoriamente causadora de graves infecções em seres humanos. É conhecido que esta bactéria tem uma extraordinária capacidade em desenvolver resistência a várias classes de antibióticos e que esta habilidade está relacionada a diversos mecanismos moleculares que são distintos entre as cepas isoladas em diferentes regiões do mundo (POTRON, 2015). Mediante a atual conjuntura de grande preocupação com o aumento de resistência desta bactéria aos agentes antimicrobianos se faz necessárias pesquisas que envolvam novas alternativas terapêuticas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Cenário de Estudo

A pesquisa foi desenvolvida no município de Foz do Iguaçu-PR, localizada na região Oeste do Estado do Paraná, com 263.647 habitantes e uma área de 617.700 Km² (IBGE, 2015). É o terceiro destino de turistas estrangeiros no país e o primeiro da região sul (BRASIL, 2015c). Conhecida internacionalmente pelas Cataratas do Iguaçu, uma das 7 Maravilhas da Natureza e pela Usina Hidrelétrica de Itaipu, primeira em geração de energia do mundo, integra uma área urbana com mais de 700 mil habitantes, englobando seus municípios limítrofes e por *Ciudad del Este*, no Paraguai e *Puerto Iguazú*, na Argentina, países com os quais a cidade faz fronteira.

4.2 Horto de plantas medicinais da Hidrelétrica de Itaipu

O Horto tem o principal objetivo de implantação de um modelo de utilização de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde, assim, cultiva inúmeras plantas medicinais.

Há aproximadamente uma década o Horto cultiva plantas medicinais, doa a população e produz fitoterápicos para as Unidades Básicas de Saúde do município de Foz do Iguaçu e municípios pertencentes a sua regional de saúde.

As plantas medicinais pertencentes à RENAME e que tem maior procura pela população de Foz do Iguaçu e região e, portanto, utilizadas neste trabalho foram:

1. *Mikania glomerata* - Guaco
2. *Mentha piperita* - Hortelã
3. *Maytenus officinalis* - Espinheira-santa
4. *Aloe vera* - Babosa

Os técnicos do Horto prepararam os fitoterápicos destas plantas utilizando as partes aéreas. Todas elas tinham um período de cultivo em campo de aproximadamente 4 anos.

A *Aloe vera* foi cedida *in natura*. Após um período de aproximadamente 24 horas suspensa para drenagem, a Babosa foi descascada para aproveitamento da mucilagem. Em seguida a mucilagem foi congelada em freezer -18°C.

4.3 Locais de Análise e conduta dos experimentos

4.3.1 Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP-FCFRP)

Os extratos das plantas medicinais, cromatografia por camada delgada e ensaios microbiológicos foram realizados no laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto-SP.

4.3.2 Extratos hidroalcoólicos

Para a preparação dos extratos hidroalcoólicos do Guaco, Hortelã Pimenta e Espinheira Santa, foi realizada a seguinte técnica, conforme Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2011b).

Primeiramente, 20 gramas do fitoterápico destas plantas foram levemente umedecidos e macerados, individualmente, com solução hidroalcoólica 70% (7:3 v/v) e permanecendo em repousar por duas horas em recipiente fechado.

Após um período de 2 horas da maceração, um percolador adequado para a quantidade de solução estipulado foi forrado com papel filtro e sua torneira foi fechada.

Transferiu-se para o percolador a planta macerada e foi acrescentado 100 mL de solução hidroalcoólica 70% (7:3 v/v).

A solução hidroalcoólica 70% (7:3 v/v) permaneceu em contato com os fitoterápicos macerados por um período de 24 horas (Período de repouso).

Após este período de repouso, a torneira do percolador foi aberta para gotejar a quantidade de 5 mL/min/Kg do extrato por ser uma velocidade considerada adequada para estes tipos de fitoterápicos (FONSECA, 2005) (Figura 5).

Após um período de aproximadamente 17 horas obteve-se o volume final do extrato hidroalcoólico.

4.3.3 Determinação do tempo de percolação

V_t = Volume total do solução hidroalcoólica = 100 mL

V_p = Velocidade da percolação, onde:

Quadro 9 - Determinação do tempo de percolação

Denominação	Velocidade	Aplicação
Lenta	1 a 3mL/mim/Kg da droga	Drogas constituídas de tecido lenhoso, com material de baixa solubilidade ou em grandes concentrações.
Normal	3 a 5mL/mim/Kg da droga	Estágio intermediário entre as duas situações, uso geral.
Rápida	5 a 10mL/mim/Kg da droga	Drogas constituídas de tecido frágil, com material de boa solubilidade e em pequenas concentrações.

Fonte: Fonseca, 2005.

$V_p = 5 \text{ mL/mim/Kg da droga}$

$q = \text{Quantidade da droga} = 20 \text{ gramas}$

$V_n = \text{Velocidade de percolação normal}$

$q \cdot V_p / 1000 = 5 \cdot 20 / 1000 = 0,1 \text{ mL/mim}$

$T_p = \text{Tempo de percolação}$

$V_t / V_n = 100 / 0,1 = 1000 \text{ minutos}$

Transformação em horas, temos = $1000 / 60 = 16,6 \text{ horas}$. Aproximadamente 17 horas.

Após a obtenção do extrato, o volume total foi à rota-evaporador a uma temperatura de 45°C até sua máxima redução (Figuras 6).

Figura 5 - Gotejamento do extrato vegetal por percolação

Fonte: Autor

Figura 6 - Rota evaporador BUCHI® modelo R-210 (ao centro) com banho de refrigeração CHILLER®F-105 (a esquerda) e bomba de vácuo V-700 (a direita)

Fonte: Autor

4.3.4 Extratos Aquosos

Para a preparação dos extratos Aquoso do Guaco, Hortelã Pimenta e Espinheira Santa, foi realizada a seguinte técnica, conforme Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2011b).

Aqueceu-se 100mL de água até o ponto de ebulição em um erlenmeyer .

Após ferver a água, a chama foi desligada e acrescentou-se 20 gramas dos fitoterápicos nos erlenmeyers.

Essa infusão permaneceu em repouso por 2 horas.

Após o período de 2 horas, a infusão foi filtrada e 25 mL foram transferidos para um recipiente e levado ao freezer – 80 ° C.

O frasco com a infusão congelada foi levada ao liofilizador até passar ao estado de pó. (Figura 7)

Figura 7 - Freezer -80°C (a esquerda) e Liofilizador (a direita)

Fonte: Autor

4.3.5 Obtenção do óleo essencial da Hortelã pimenta

Além dos extratos hidroalcoólicos e aquoso da Hortelã pimenta, também foi extraído seu óleo essencial.

O processo de extração dos óleos essenciais foi realizado empregando o método de destilação por arraste a vapor d'água em aparelho de Clevenger adaptado a um balão de fundo redondo.

No balão foi introduzido 225g (quantidade total restante para a obtenção do óleo) da Hortelã pimenta e água.

A Hortelã pimenta imersa em água foi aquecida e mantendo-se em ebulição por 4 horas (Figuras 8).

Posteriormente o hidratado (óleo mais água) resultante do processo de extração do óleo passou por um processo de retirada da água residual com sulfato de sódio (Na_2SO_2) e transferido para frascos de vidro âmbar com tampa de rosca a armazenados a 2°C.

Figura 8 - Aparelho de Clevenger em ebulição

Fonte: Autor

4.3.6 Análise Cromatográfica por Cromatografia em camada delgada do óleo essencial de Hortelã pimenta (*Mentha piperita*)

O experimento foi realizado no sistema de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), utilizando placa de vidro, segundo métodos descritos em literatura (BRASIL, 2010).

Brevemente, a CCD inicia com o Empacotamento da coluna cromatográfica, sendo (Figuras 9); Coluna de vidro aberta, algodão e areia; Amostra: óleo essencial (0,25mL); Adsorvente: (fase estacionária): sílica gel 60 (8g); Eluente: *n*-hexano e acetato de etila (AcOEt) em gradiente crescente de polaridade; Eluição dos componentes.

Após o empacotamento da coluna, conforme a ilustração acima, faz-se a eluição da amostra, iniciando com *n*-hexano, seguido de misturas deste com AcOEt e, posteriormente somente com AcOEt; Foram coletados 15 frações com aproximadamente 10mL cada, sendo o solvente evaporado em banho Maria. A análise cromatográfica se faz por meio da CCD empregando-se placas 20 x 20 cm cobertas com sílica (Figura 10), utilizando amostras autênticas de metol (1), carvona (2), extratos das plantas medicinais (3); óleo extraído do hortelã por Clevenger (4) e as frações obtidas da coluna (5) (Figura 11)

Quanto aos materiais necessário: Adsorvente (fase estacionária): sílica gel GF₂₅₄; Fase móvel: tolueno- AcOEt (93:7) e Reveladores: luz UV (254 nm) e vanilina sulfúrica (Figura 12).

Figura 9 - Empacotamento da coluna cromatográfica

Fonte: Autor

Figura 10 - Placa de 20cm x 20cm coberta de sílica

Fonte: Autor

Figura 11 - Frações coletadas da coluna cromatográfica

Fonte: Autor

Figura 12 - Revelação com luz UV (254 nm)

Fonte: Autor

4.3.7 Linhagens bacterianas

Para avaliação da atividade antibacteriana dos extratos das plantas medicinais foi utilizado cepas padrão.

A utilização da linhagem padrão ATCC (*American Type Culture Collection*)[®], destina-se à verificação dos resultados obtidos no experimento, visto que, trata-se de uma amostra provenientes de uma coleção de culturas reconhecidas internacionalmente, acompanhadas de um certificado contendo a descrição de suas características fenotípicas e genotípicas (ATCC, 2017).

Quadro 10 - Linhagem padrão utilizadas para a avaliação da atividade antibacteriana

Linhagem padrão	ATCC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC (27853) [®]
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC (25923) [®]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC (13883) [®]

4.3.8 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bacteriana Mínima pelo método de microdiluição em microplaca

A determinação das CIM dos extratos vegetais sobre as linhagens bacterianas foram determinadas pelo método de microdiluição em microplaca segundo a metodologia preconizada pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2003), atualmente denominado Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), com adaptações.

4.3.9 Preparo das amostras dos extratos Hidroalcoólicos e Aquosos

As amostras (1 a 8) foram solubilizadas em DMSO antes dos ensaios. Foram padronizados como:

Amostra 1- Guaco Hidroalcoólico

Amostra 2- Guaco Aquoso

Amostra 3- Hortelã Hidroalcoólico

Amostra 4- Hortelã Aquoso

Amostra 5- Óleo essencial de Hortelã

Amostra 6- Espinheira Santa Hidroalcoólico

Amostra 7- Espinheira Santa Aquoso

Amostra 8- Babosa (gel mucilaginoso)

4.3.10 Reativação dos Micro-organismos

Culturas microbianas puras mantidas em ágar estoque e armazenados em freezer (-18°C) foram descongeladas e transferidas para caldos sendo: *Klebsiella pneumoniae* em caldo nutriente, *Pseudomonas aeruginosa* em caldo soja tripticaseína (TSB) e *Staphylococcus aureus* em caldo Miller Hinton (CMH).

Posteriormente foram incubadas a 37°C até atingirem o início da fase exponencial de crescimento (24 horas).

Após este período, as culturas bacterianas foram repicadas com auxílio de alça em placas de Petri com meio Agar Muller Hinton (AMH) (*Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) e Agar nutriente (AN) (*Klebsiella pneumoniae*) e incubadas a 37°C em estufa bacteriológica por um período de 24 horas.

Colônias das culturas bacterianas foram transferidas para tubos contendo solução salina 0,90% estéril. A densidade do inóculo foi ajustada a uma turvação equivalente a do tubo 0,5 da escala de McFarland, que corresponde a uma suspensão microbiana de aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL.

4.3.11 Preparo do inóculo

Em tubo de ensaio contendo 5,0 mL de solução salina a 0,90% esterilizada, foram turvadas alçadas da bactéria reativada. O tubo foi então agitado em vórtex por 15 segundos e procedeu-se à leitura utilizando-se espectrofotômetro a 625 nm, adicionando-se solução salina a 0,9% para a obtenção de transmitância (78 a 80%) equivalente à solução padrão de Mac Farland 0,5. O inóculo em meio Müller Hinton Caldo foi padronizado em $5,0 \times 10^5$ UFC/mL no poço.

4.3.12 Avaliação da atividade antimicrobiana das amostras

Na seqüência, foram dispensados 80µL de CMH aos micropoços.

Em seguida alíquotas de 80µL dos extratos foram adicionados a primeira coluna de poços em uma concentração de 400µg/mL para os extratos hidroalcoólicos, aquosos, babosa *in natura* e de 2000µg/mL para o óleo essencial da Hortelã pimenta.

Após homogeneização foi retirado uma alíquota da primeira coluna de poços, passado para a segunda e consecutivamente até a última coluna, obtendo assim, concentrações decrescentes (diluição seriada).

As diluições dos extratos hidroalcoólicos, aquosos e babosa *in natura* iniciaram com concentração de 400µg/mL passando para 200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,562; 0,781; 0,390 e 0,195µg/mL.

A diluição do óleo essencial iniciou com a concentração de 2000µg/mL passando para 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,625; 7,812; 3,906; 1,953 e 0,976 µg/mL.

Posteriormente a diluição seriada, alíquotas de 20µL das suspensões bacterianas (inóculo) foram colocadas em cada micropoço, totalizando o volume final de 100µL.

As placas foram incubadas em estufa a 37°C por 24 horas. Após este período, antes de leitura com revelação, a mistura de cada poço foi replicada para uma placa de petri com meio Agar nutriente com auxílio de um palito estéril.

Em triplicata, realizou-se na fileira H: poços 1,2,3- **o controle de esterilidade do caldo** – que não devem apresentar crescimento bacteriano, poços 4,5,6- **o controle da cultura** – que devem apresentar crescimento bacteriano devido à ausência do agente antimicrobiano, poços 7,8,9- **o controle do solvente no inóculo (5% de DMSO)** –que devem apresentar crescimento bacteriano, poços 10,11,12-As microplacas foram incubadas a 37°C por 24 horas. Posteriormente, foram adicionados em cada orifício 20 µL de solução aquosa de Resazurina 0,02%. A verificação da cor rosa nos orifícios é interpretada como presença de crescimento microbiano, enquanto que a cor azul pode ser interpretada como inibição do crescimento do micro-organismo testado (micro-organismo sensível à amostra avaliada).

4.3.13 Preparo da solução reveladora

Após 24h, em cada micropoço, foram adicionados 20µL de Resazurina a 0,02%(Sigma) como indicador de crescimento bacteriano. Após três horas de reincubação, a leitura pelo método visual foi realizada.

A presença de cor azul representa ausência de crescimento bacteriano, enquanto a cor rosa, representa a presença de crescimento bacteriano

Importante:

A quantidade de 1mg de cada extrato hidroalcoólico, aquoso, do óleo essencial e da babosa *in natura*(mucilagem), foram diluídas em DMSO (dimetil sulfóxido) para posterior transferência para as placas de micropoços.

Como controle positivo foram utilizados os antibióticos Penicilina G(59µg/mL a 0,028 µg/mL) para *Staphylococcus aureus* ATCC 25923e Estreptomicina (295 µg/mL a 0,144 µg/mL) para *Pseudomonas aeruginosa*ATCC 27853 e para *Kebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

4.3.14 Avaliação de efeito bactericida ou bacteriostático

As amostras foram avaliadas novamente nas mesmas concentrações utilizadas anteriormente, retirando-se uma alíquota antes da revelação com a solução de Resazurina® 0,02% (Sigma) inoculando-as em placas de Petri contendo AMH (*S. aureus* ATCC 25923 e *P. aeruginosa* ATCC 27853)ou Ágar nutriente (*K. pneumoniae* ATCC 13883) que foram em seguida incubadas a 37 °C por 24 horas.

A detecção ou ausência de crescimento microbiano nas placas inoculadas indica efeito bacteriostático ou bactericida, respectivamente.

4.3.15 Replicação do Experimento

O experimento foi realizado em triplicata para assegurar maior confiabilidade nos resultados.

4.3.16 Informações sobre a prescrição de fitoterápicos no município de Foz do Iguaçu-PR

Para a constatação da prescrição de fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS's) do município de Foz do Iguaçu-PR, foram coletadas informações diretamente nas UBS's (Proc.050127).

Figura 13 -Teste microbiológico para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Figura 14 -Teste microbiológico para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

1º: Transferido 80µL de caldo MH a todos os poços

2º: Inserido 80µL do extrato aos primeiros poços de A a G seguida da diluição seriada de 1 a 12

3º: Inserido 20µL de inoculo aos poços

Levada a estufa bacteriológica por 24horas

Figura 15 -Revelação da determinação da Concentração Inibitória Mínina (CIM)

A figura 17 apresenta os resultados das atividades antibacterianas dos extratos hidroalcoólico e aquoso da Hortelã pimenta (*Mentha piperita*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. A cor rosa nos poços representa a presença de crescimento microbiano, portanto, os extratos da Hortelã pimenta não apresentaram atividade antibacteriana.

Figura 17 - Revelação dos resultados da atividade antibacteriana do extrato da Hortelã hidroalcoólico e aquoso sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

A figura 18 apresenta os resultados das atividades antibacterianas do óleo essencial da *Mentha piperita* (Hortelã) e o extrato hidroalcoólico de Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. O Óleo Essencial da Hortelã iniciou com 2000 µg enquanto a Espinheira Santa Hidroalcoólica iniciou com 400 µg como os demais extratos.

A cor azul nos poços das linhas A, B e C e colunas 1 e 2 (2000µg e 1000µg) indicam a positividade da atividade antibacteriana do óleo essencial da Hortelã sobre o *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, sendo a CIM de 1000µg. O extrato da Espinheira Santa hidroalcoólica não apresentou atividade antibacteriana para *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Figura 18 - Atividade antibacteriana do Óleo Essencial da Hortelã pimenta e extrato de Espinheira Santa hidroalcoólico (*Maytenus ilicifolia*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

A figura 19 apresenta a revelação dos resultados dos experimentos realizados com os extratos aquoso de Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia*) e da Babosa (*Aloe vera*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. A coloração rosa nas linhas de A até F, representa a presença de crescimento microbiano, indicando a ausência da atividade antibacteriana destes extratos.

Figura 19 - Atividade antibacteriana dos extratos de Espinheira Santa Aquosa e Babosa sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Figura 20 - Placas inoculadas com o conteúdo dos micropoços para avaliar o efeito bactericida ou bacteriostático dos extratos e óleo essencial sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

A ausência de crescimento microbiano nas placas inoculadas (Figura 20) antes de acrescentar o revelador Resazurina a 0,02% indica efeito bactericida ou bacteriostático dos extratos hidroalcoólicos e aquoso das plantas testadas, sobre o *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

As figuras dos resultados dos experimentos para a avaliação da CIM e da CBM, dos extratos hidroalcoólicos e aquoso do Guaco (*Mikania glomerata*), Hortelã pimenta (*Mentha piperita*), Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia*), Babosa (*Aloe vera*) e óleo essencial da Hortelã pimenta (*Mentha piperita*) sobre a linhagem bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 estão apresentados nas figuras de 21 a 25.

A figura 21 apresenta a revelação dos resultados dos experimentos realizados com os extratos hidroalcoólico e aquoso de Guaco (*Mikania glomerata*) sobre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883. A coloração rosa nas colunas A até F, representa a presença de crescimento microbiano, indicando a ausência da atividade antibacteriana destes extratos.

Figura 21 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso do Guaco (*Mikania glomerata*) sobre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

Os resultados os experimentos com os extratos hidroalcoólicos e aquosos da Hortelã (*Mentha piperita*) (Figura 22) apresentapresença de crescimento microbiano, por aparecer a cor rosa, significando, ausência de atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico e aquoso da Hortelã pimenta.

Figura 22 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso da Hortelã (*Mentha piperita*) sobre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

A figura 23 revela a atividade do óleo essencial da Hortelã sobre a bactéria *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 na concentração de 2000µg, linhas A, B e C e coluna 1. O extrato hidroalcoólico da Espinheira Santa não apresentou atividade antibactericida.

Figura 23 - Atividade antibacteriana do óleo essencial de Hortelã (*Mentha piperita*) e do extrato hidroalcoólico de Espinheira Santa sobre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

A figura 24 indica a ausência de atividade antibacteriana do extrato de Espinheira Santa aquosa e Babosa sobre a bactéria *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 por apresentar a cor rosa em todos os poços.

Figura 24 - Atividade antibacteriana do extrato aquoso da Espinheira Santa e da Babosa sobre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

400µg
200µg
100µg
50µg
25µg
12,5µg
6,250µg
3,125µg
1,562µg
0,781µg
0,390µg
0,390µg

A
B
C
D
E
F
G
H

A ausência de crescimento microbiano nas placas inoculadas (Figura 25) antes de acrescentar o revelador Resazurina a 0,02% indica efeito bacteriostático ou bactericida sobre a *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

Figura 25 - Placas inoculadas com o conteúdo dos micropoços para avaliar o efeito bacteriostático ou bactericida dos extratos e óleo essencial sobre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883

As figuras da revelação dos resultados dos experimentos para a avaliação da CIM e da CBM, dos extratos e óleo essencial sobre a linhagem bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, estão apresentados nas figuras 26 a 30.

A figura 26 indica o crescimento da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* ATCC, visto que, a cor rosa é visível, indicando ausência de atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso do Guaco.

Figura 26 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso de Guaco (*Mikania glomerata*) sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

A cor rosa dos poços nas linhas de A a F e colunas de 1 a 12, (Figura 27) significam o crescimento da bactéria, indicando que os extratos hidroalcoólicos e aquosos da Hortelã pimenta (*Mentha piperita*) não possuem atividade antibacteriana sobre esta bactéria.

Figura 27 - Atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso de Hortelã pimenta (*Mentha piperita*) sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Na figura 28 é possível visualizar a cor azul nos poços das linhas A, B e C e linha 1, indicando a atividade antibacteriana do óleo essencial da Hortelã pimenta (*Mentha piperita*) sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. A cor rosa nos poços das linhas D, E e F e coluna 1 indica a presença da bactéria, logo, o extrato hidroalcoólico da Espinheira Santa não tem efeito antibacterino sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Figura 28 -Atividade antibacteriana do óleo essencial da Hortelã pimenta e extratos hidroalcoólico de Espinheira Santa sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

A cor rosa de todos os poços nas linhas A a F e colunas de 1 a 12 na figura 29, indicam a ausência de atividade antibacteriana dos extratos de Espinheira Santa aquosa e da Babosa sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Figura 29 - Atividade antibacteriana do extrato aquoso de Espinheira Santa e de Babosa sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

A total ausência de crescimento microbiano nas placas de Petri na figura 30 demonstram a atividade bacteriostática ou bactericida dos extratos e óleo essencial sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Figura 30 -Placas inoculadas com o conteúdo dos micropoços para avaliar o efeito bacteriostático ou bactericida dos extratos e óleo essencial sobre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

Na tabela 1, são apresentados os resultados da avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais, CIM e CBM sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

O extrato hidroalcoólico do Guaco (*Mikania glomerata*), apresentou atividade antibacteriana para *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, com CIM de 200 µg/mL e CBM de 400 µg/mL.

Outro resultado, muito relevante nesta tabela é a atividade antibacteriana do Óleo essencial de Hortelã pimenta (*Mentha piperita*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, com CIM de 1000 µg/mL, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 com CIM de 2000 µg/mL e CBM $\geq$ 2000 µg/mL e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 com CIM e CBM de 2000 µg/mL.

Tabela 1: Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais, concentração inibitória Mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Tipo do extrato/ Bacteria testada	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923			<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853		
	AA	CIM($\mu\text{g/mL}$)	CBM($\mu\text{g/mL}$)	AA	CIM($\mu\text{g/mL}$)	CBM($\mu\text{g/mL}$)	AA	CIM($\mu\text{g/mL}$)	CBM($\mu\text{g/mL}$)
Guaco Hidroalcoólico	+	200	400	-	> 400	>400	-	> 400	>400
Guaco Aquoso	-	> 400	> 400	-	>400	> 400	-	> 400	> 400
Hortelã Hidroalcoólico	-	400	> 400	-	> 400	> 400	-	>400	>400
Hortelã Aquoso	-	> 400	> 400	-	>400	>400	-	>400	> 400
Óleo essencial de Hortelã pimenta	+	1000	1000	+	2000	2000	+	2000	2000
Espinheira Santa Hidroalcoólico	-	> 400	> 400	-	> 400	>400	-	> 400	>400
Espinheira Santa Aquoso	-	> 400	> 400	-	> 400	> 400	-	> 400	>400
Babosa (gel mucilaginoso)	-	> 400	> 400	-	> 400	>400	-	>400	> 400
Penicilina G	+	0,028	0,056		nt	nt		nt	nt
Estreptomicina				+	2,304	2,304	+	2,304	2,304

Legenda: AA: Atividade Antibacteriana; CIM: Concentração Inibitória Mínima; CBM: Concentração Bactericida Inibitória; nt: Não testada

A figura 31 trata-se da revelação dos compostos fenólicos após a cromatografia de coluna delgada. O composto majoritário encontrado nas amostras de óleo essencial da Hortela pimenta (*Mentha piperita*) foi a carvona.

Figura 31 – Detecção de substâncias do óleo essencial de Hortelã pimenta em cromatografia de camada delgada.

Fonte: Autor

Na tabela 2, são apresentadas as unidade básicas de saúde (UBS's) do município de Foz do Iguaçu-PR, os fitoterápicos mais prescritos por Enfermeiros e Médicos, seu nome popular, a apresentação do fitoterápico para seu consumo e o ano em que se iniciou a prescrição nas UBS's.

Tabela 2: Unidades básicas de saúde (UBS's), fitoterápicos mais prescritos, nome popular, apresentação e início do uso nas UBS's do município de Foz do Iguaçu.

Unidade Básica de Saúde (UBS)	Fitoterápicos mais prescritos	Nome Popular	Apresentação	Início do uso nas UBS's (ano)
Distrito Nordeste				
Sol de Maio	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
São João	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Três Bandeiras	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Tres Lagoas	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Lagoa Dourada	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Distrito Norte				
AKLP	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Cidade Nova	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Jardim Jupira	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Porto Belo	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Vila C Nova	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Vila C velha	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Jardim Curitibano	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Distrito Leste				
Campus de Iguaçu	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Morumbi II	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Morumbi III	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Portal da Foz	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Jardim São Paulo I	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	
Jardim São Paulo II	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012
	Maytenus officinalis	Espinheira-santa	Cápsula	2012
Distrito Oeste				
Vila Adriana	Mikania glomerata	Guaco	Xarope	2012

Unidade Básica de Saúde (UBS)	Fitoterápicos mais prescritos	Nome Popular	Apresentação	Início do uso nas UBS's (ano)
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Jardim América	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Vila Yolanda	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Parque Presidente	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Maracanã	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Distrito Sul				
Ouro Verde	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Vila Carimã	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Profilurb I	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Profilurb II	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	
Padre Monti	<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Xarope	2012
	<i>Maytenus officinalis</i>	Espinheira-santa	Cápsula	

Fonte: Autor

6 DISCUSSÃO

A garantia de acesso a terapia medicamentosa tradicional ou alternativa é um componente essencial e de inclusão social que indica a equidade e o fortalecimento do SUS desde a sua criação em 1988. Desta forma, de diferentes modos, tem se buscado fornecer o acesso universal a atenção básica (AB) de saúde e aos medicamentos pela população, de acordo com a necessidade individual de cada cidadão, para oferecer a prevenção de agravos e tratamento de saúde e, portanto o desenvolvimento pessoal e social da população (TEIXEIRA, 2011).

A utilização de práticas medicinais alternativas, como plantas medicinais e fitoterápicos estão previstas na PNPMF e a PNPIC criadas para incentivar à pesquisa e o desenvolvimento destes produtos, aproximando a população dos serviços de AB e priorizando a biodiversidade do país (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006b).

Segundo o Ministério da Saúde, entre os anos de 2013 e 2016 a procura por tratamento de saúde a base de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais pelo SUS teve um aumento de 161% (BRASIL, 2017). Atualmente existem 3250 Unidades Básicas de Saúde (UBS) espalhadas por 930 municípios dos Estados brasileiros que oferecem estes produtos, frutos da criação destas políticas (BRASIL, 2017).

A relevância da utilização de plantas medicinais pela população é importante por se tratar de um tratamento complementar a assistência terapêutica tradicional empregada além de ser uma forma eficaz de atendimento primário a saúde, que pode ser oferecido nas UBS's (ELDIN e DUNFORD, 2001). Neste contexto, deve se destacar que a utilização segura das plantas medicinais pela população esta vinculada ao conhecimento dos profissionais de saúde que estão à frente dasUBS's. As orientações quanto ao uso das plantas deve estar vinculada a preparação correta para consumo, para que não ocorra a perda da efetividade de seus princípios ativos e, sobretudo alertar quanto aos riscos de intoxicação por uso inadequado (ARNOUS, et al, 2005).

Schenkel (1995), a mais de duas décadas alertou que grande parte da população que utilizava plantas medicinais desconhecia a possível existência de efeitos tóxicos, assim como desconheciam a forma mais correta de cultivo, à sua ação terapêutica, como deve ser preparada para consumo, em quais casos cada planta pode ser indicada e principalmente se existe contra indicação. Este autor também sugere que esta enraizada no pensamento da população de que o consumo excessivo de plantas medicinais não provoca efeito prejudicial à saúde, portanto, pesquisas sobre plantas medicinais e fitoterápicos são de grande importância.

No município de Foz do Iguaçu-PR, o uso de plantas medicinais pela população é muito difundido (BRUNING, 2012). Segundo este autor, nas UBS's deste município as plantas medicinais são consideradas valorosas na manutenção das condições de saúde, constituindo também parte de um saber local preservado e utilizado. Os profissionais de saúde de Foz do Iguaçu buscam o conhecimento aprimorado sobre plantas medicinais e são favoráveis a permanência do programa de fitoterapia em todas as UBS's do município por acreditarem que as plantas tem poder de cura. Os gestores deste município, por sua vez, demonstram pleno interesse em investimentos para perpetuação do programa de fitoterapia (BRUNING, 2012).

6.1 Atividade antibacteriana do Guaco (*Mikania glomerata*)

Segundo o Ministério da Saúde, os fitoterápicos mais utilizados na rede pública dos estados brasileiros são o Guaco (*Mikania glomerata*) e a Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) (BRASIL, 2017). No município de Foz do Iguaçu, a planta medicinal mais utilizada também é o Guaco (KADINE, 2017). Comprovadamente, o Guaco apresenta ação expectorante e broncodilatadora, sendo registrado na RENAME para estas finalidades (BRASIL, 2015b). Segundo o Ministério da Saúde estudos *in vitro* foram realizados, principalmente na área de farmacologia pré-clínica, para a busca de outras atividades farmacológicas do Guaco além de expectorante e broncodilatadora (BRASIL, 2014). Entre estes estudos pode-se citar a busca pela inibição da monoamina oxidase (MAO) (DO Amaral, et al, 2003), o potencial antiofídico (MAIORANA, et al, 2005; De Paula, et al, 2010), atividade antiviral (KAZIYAMA, et al, 2012), nematicida (BARBIERI, et al, 2002) e também a atividade antimicrobiana, como realizado neste estudo, que verificou esta ação sobre a bactéria *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 na concentração inibitória mínima de 200µg/mL de seu extrato hidroalcoólico. Não foi observada ação antibacteriana do extrato aquoso desta planta (Figura 16).

Outras pesquisas também encontraram atividade antibacteriana desta planta contra bactéria Gram positivas e Gram negativas como os estudos de Yatsuda et al., 2005; Sá et al., 2006; Bouzada et al., 2009; Duarte et al, 2007 e Santana et al., 2013, que também utilizaram extratos base de álcool. O resultado positivo da atividade antibacteriana do Guaco neste e em outros estudos podem estar relacionados com o tipo de extrato utilizado nesta pesquisas, pois os extratos alcoólicos são apontados como os mais indicados por possuírem boa atividade de

extração, por serem mais econômicos e por se constituírem como ótimos solventes e conservantes (YATSUDA, et al., 2005; FONSECA, 2005).

Em contrapartida, diferente ao resultado observado neste estudo, Pereira (2006) ao avaliar o potencial antimicrobiano do Guaco utilizando extrato hidralcoólico contra quatro bactérias, incluindo *S. aureus* ATCC 25923 e *P. aeruginosa* ATCC (27853) não observou atividade antibacteriana. Neste caso, as diferenças dos resultados para a ação antibacteriana do Guaco podem estar relacionadas com a quantidade e variedade dos compostos secundários extraídos das plantas para realizar o estudo, visto que, as proporções dos metabólitos podem variar com a disponibilidade de água e outros nutrientes no solo, temperatura, sombreamento, altitude, alterações sazonais, idade e desenvolvimento da planta, radiação ultravioleta e processos bioquímicos, características que podem estar acima do método de extração e metodologia aplicada, visto que, a metodologia aplicada neste estudo é a mais indicada (FALKENBERG et al., 2004; ALVES, et al., 2008; CZELUSNIAK, et al., 2012;). Logo, a positividade para a atividade antibacteriana do Guaco neste estudo pode estar relacionado ao método de extração assim como as condições para o desenvolvimento da planta oferecidas pelo Horto de plantas medicinais da Itaipu Binacional.

Anteriormente foi citado que as plantas medicinais podem ser um tratamento complementar a assistência terapêutica tradicional, logo, é importante apresentar o trabalho de Betoni e seus colegas (2006) que avaliaram o potencial de sinergismo na utilização concomitante de Guaco e antibióticos. O extrato hidroalcoólico de Guaco foi testado juntamente com antibióticos frente a cepas clínicas de *S.aureus*. Os resultados apontaram sinergismo entre o Guaco e os fármacos cefalotina, cloranfenicol, gentamicina, penicilina, netilmicina, tetraciclina e vancomicina.

O metabólito secundário majoritário do Guaco, responsável por sua atividade antibacteriana e outras atividades é a cumarina (1,2 benzopyrone) (PEDROSO, et al, 2008, GASPARETTO, et al, 2012). A ANVISA considera a cumarina como marcadorquímico do Guaco, e de acordo com a resolução 89 de 16 de março de 2004, e sua implementação em 5 de dezembro de 2008, que determina a lista de registro simplificado de fitoterápicos no Brasil, a dose diária recomendada para o consumo da cumarina é de 0,5 a 5 mg (BRASIL, 2008).

Existem produtos naturais e sintéticos derivados da cumarina que possuem ação antimicrobiana, como por exemplo, o conhecido antibiótico Norabiocina (Al-Majedy, et al, 2017). Vyas e colegas (2012) sintetizaram um derivado da cumarina e testaram *in vitro* contra quatro bactérias, entre elas a *S.aureus*. Os resultados obtidos por Vyas e seus colaboradores (2012) indicam uma atividade antibacteriana mais forte da cumarina contra *Escherichia*

coliquando comparado com a ação da amoxicilina e ampicilina e similar as ações de eritromicina e ciprofloxacina.

Outro componente também importante encontrado no Guaco é o ácido caurenóico (*ent-kaur-16-en-19-oic acid*). Este ácido é um diterpeno que em uma concentração de 0,69 mg/mL apresenta atividade antibacteriana para *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Mycobacterium smegmatis* e *Bacillus cereus* (GASPARETTO, et al, 2012). Estes mesmos autores citando Silva et al., 2002 e Zgoda-Pols et al., 2002, apontam que o Guaco não apresenta atividade antibacteriana para bactérias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, fato que foi indicado nos resultados apresentados neste estudo.

É importante destacar que uma grande preocupação que deve haver ao se testar e recomendar a utilização de plantas medicinais para uso terapêuticos é o potencial de toxicidade que seus compostos podem conter. Napimoga e Yatsuda (2010) relatam que a utilização recorrente do Guaco não produz distúrbios nos parâmetros hematológicos, bioquímicos ou evidências de toxicidade nos sistemas hepáticos, renais ou pancreáticos, assim como Gasparetto et al, (2012) em investigações referentes a toxicidade crônica. A toxicidade aguda significativa foi indicada por Bouzada et al (2009) em extrato metanólico do Guaco na quantidade de 200 mL três vezes ao dia, por cinco dias consecutivos em concentração de 63µg/mL. KAZIYAMA e seu grupo (2012) indicam em seu estudo que o Guaco possui efeito citotóxico agudo fraco a moderado nas concentrações acima de 500µg/mL. Segundo o Ministério da Saúde, não existe referencia na literatura que indica sensibilidade ou irritação cutânea ou ocular ao Guaco (BRASIL, 2014).

Assim, o Guaco apresenta um grande potencial para o desenvolvimento de produtos voltados a prevenção de doenças e restabelecimento da saúde, não somente por sua atividade antibacteriana, mas também por sua atividade bacteriostática (Figuras 20, 25 e 30). Destaca-se também seu consumo na forma de chá, visto que, o chá de Guaco é um fitoterápico de fácil aceitação devido ao aroma semelhante à baunilha e ao sabor agradáveis (AMARAL, 2009).

6.2 Atividade antibacteriana da Hortelã pimenta (*Mentha piperita*)

A Hortelã como planta medicinal é muito difundida entre a população mundial como alternativa terapêutica para diversas enfermidades (PÉREZ-JIMÉNEZ et al. 2010; SOUSA et al. 2012; HAEFFNER et al. 2012; GOMES, et al. 2013; COSTA et al, 2014; FARZAEI et al, 2015), mas é utilizada principalmente para o tratamento de distúrbios do trato gastrointestinal (SHAIKH et al. 2014; BRASIL, 2015b).

Neste estudo foi avaliado o potencial antimicrobiano desta planta, e os resultados observados não indicaram atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólico e aquoso da Hortelã pimenta sobre as bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (27853) e *Klebsiella pneumoniae* ATCC (13883) (Figuras 17, 21 e 26).

Diferente dos resultados encontrados neste estudo, Farzaei et al (2015), Pulipati et al (2016), Pramila et al (2012), Barchan et al (2016), evidenciaram uma forte ação antibacteriana da Hortelã pimenta contra *S. aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, no entanto, utilizando extratos de etanol, metanol, acetato de etilo, clorofórmio, hexano e de éter de petróleo. Farzaei et al (2015) sugerem que os efeitos antibacterianos destes extratos tem ação similar aos antibióticos canamicina, cefotaxima, penicilina, e tetraciclina e ainda apresentam sinergismo com os antibióticos cloranfenicol, eritromicina, gentamicina, netilmecina, oxacilina e tetraciclina para *S. aureus*.

Barchan e colegas (2016) apontam que os extratos hexânico e diclorometano têm maior atividade sobre as bactérias do que os extratos metanol e aquoso e Miranda et al (2015) relatam que os extratos alcoólicos, ou seja, os extratos preparados utilizando metanol, etanol ou ambos apresentam as maiores concentrações de compostos fenólicos, visto que, os alcoóis são melhores solventes que a água. Entre os extratos metanólicos e etanólicos, os extratos metanólicos apresentam mais compostos fenólicos (FARNAD, et al, 2014). As diferenças entre os tipos de extrato pode ser a resposta para os diferentes resultados encontrados em estudos para a avaliação da atividade antibacteriana.

Sabidamente, os compostos fenólicos das plantas têm funções vitais para a sua vida como a de proteger a planta de fungos, bactérias e vírus (SIMÕES, et al, 2010; WINK, 2010) e possivelmente são estes compostos que atuam como agentes antimicrobianos, juntos ou individualmente (NARASIMHAN, et al, 2013). Os resultados de vários estudos indicaram que a ação antibacteriana da hortelã-pimenta pode estar relacionada a seus principais componentes, que são mentol e mentona, presentes em seu extrato e óleo essencial (LV, et al, 2012).

Contrapondo os resultados encontrados para os extratos hidroalcoólicos e aquoso de Hortelã pimenta deste estudo, o óleo essencial desta planta apresentou ação antibacteriana contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (Figuras 18, 23 e 28). Estudos prévios apontaram que os óleos essenciais da Hortelã possuem grande concentração de seus componentes majoritários, proporcionando ação terapêutica ou profilática mais efetiva (FIGUEIREDO, et al, 2016; RAMOS et al, 2017). Alguns pesquisadores

encontraram atividade antibacteriana do óleo da Hortelã pimenta sobre *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter sakazaki*, *S. aureus* e *S. pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae* (ISCAN et al, 2002), BASSOLÉ et al., 2010, KIZIL et al, 2010, SHARAFI et al, 2010, VALERIANO, et al, 2012).

Matos e colaboradores (2009) demonstram uma potencialização do efeito antimicrobiano dos antibióticos como clindamicina, ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina, tetraciclina, penicilina e sinergismo com nitrofurantoína (RAFII e SHAHVERDI (2007), cefalotina e ceftriaxona (TOROGLU, 2011) ao serem administrados concomitantemente com o óleo essencial da Hortelã pimenta.

O mecanismo de ação dos óleos essenciais da Hortelã tem sido amplamente discutido nos últimos anos, decorrente a inúmeros compostos fenólicos existentes, como omentol, mentona e mentofurano (COSTA, et al, 2012), dificultando a atribuição de um mecanismo responsável para a ação antimicrobiana (BONA et al., 2012; CARSON; MEE; RILEY, 2002), embora Valeriano e colegas (2012) e Iscan e colegas (2002) atribuam esta atividade ao mentol. A cromatografia por camada delgada realizada neste estudo apontou que o composto majoritário da amostra da Hortelã pimenta utilizada neste experimento foi a Carvona, (Figura 31). O composto carvona é um monoterpene encontrado em espécies de *Mentha* do continente Europeu (KOLIOPOULOS et al., 2010) e Africano (EL-KASHOURI et al., 2012) e apresenta atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase (BARROS et al., 2015), ação acaricida (PEIXOTO, et al., 2015), analgésica (GONÇALVES, et al., 2010) e possui a capacidade de inibir a produção de aflatoxinas B1, produzida pela espécie fúngica *Aspergillus flavus* (KEDIA, et al., 2014). Neste estudo a carvona como componente majoritário da Hortelã pimenta apresentou atividade antibacteriana. A predominância da carvona na Hortelã estudada pode ser atribuída aos vários fatores de desenvolvimento da planta (FAHLEN et al., 1997) oferecidos pelo Horto, assim como para o Guaco.

Alguns pesquisadores como Dorman e Deans (2000) narraram que a ação antimicrobiana dos óleos essenciais, independentemente da espécie da planta medicinal provavelmente tem funções muito similares a de antibióticos como a destruição da parede celular bacteriana, desnaturando proteínas. Ainda descrevem que os óleos essenciais podem interromper os processos vitais da célula, alterando a permeabilidade da membrana plasmática levando a sua morte.

Os óleos essenciais têm grande capacidade de destruição bacteriana, sendo que, esta capacidade é menor em bactérias Gram negativas (DORMAN e DEANS, 2000). Como já foi

apontado, os óleos essenciais podem alterar a permeabilidade da membrana plasmática, sendo que, este fenômeno se deve ao caráter lipofílico dos óleos essenciais que se acumulam nas membranas. As bactérias Gram negativas possuem lipopolissacarídeos em abundância em sua membrana externa formando uma superfície hidrofílica (MURRAY et al. 2016). Essa superfície hidrofílica forma uma barreira à permeabilidade das substâncias hidrofóbicas como óleos essenciais. Esta é uma hipótese para a resistência de bactérias Gram negativas aos óleos essenciais. As bactérias Gram negativas *P.aeruginosa* e *K.pneumoniae* apresenta baixa sensibilidade à maioria dos antibióticos e possui um mecanismo de defesa complexo (PALLERONI, 2010; MURRAY et al. 2016), no entanto ambas sucumbiram ao óleo essencial da Hortelã pimenta utilizada para esta pesquisa.

Estudos sobre a toxicidade aguda dos extratos de hortelã e óleo essencial demonstram que estes produtos não causam toxicidade ou efeito tóxico agudo mínimo (NAIR, 2001; SHARAFI et al, 2010).

A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais da Hortelã pimenta e sua ação bacteriostática dos extratos hidroalcoólicos e aquoso (Figuras 20, 25 e 30) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (27853) e *Klebsiella pneumoniae* ATCC (13883) abrem perspectivas para o desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos a base desta planta.

6.3 Atividade antibacteriana da Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia*)

O Ministério da Saúde indica que a segunda planta medicinal mais consumida nos Estados brasileiros é a Espinheira Santa (BRASIL, 2017). Ações farmacológicas desta planta foram indicadas como a ação antiprotozoária para *Leishmania chagasi* e *Trypanosoma cruzi*, (Santos et al, 2012b; Dos Santos et al, 2013) como também a ação antiviral contra *Herpesvirus bovine* (Kohn, et al, 2012), sendo estas atividades atribuídas aos compostos fenólicos maitenia e pristimerina isolados da casca da Espinheira Santa.

A ação antibacteriana desta planta foi avaliada nesse estudo e não foi observada esta atividade sobre as bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (27853) e *Klebsiella pneumoniae* ATCC (13883), utilizando-se os extratos hidroalcoólicos e aquosos (Figuras 18, 19, 23, 24, 27 e 29). Este resultados corroboram com a pesquisa de Filho et al (2015) que também não encontraram atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de Espinheira Santa sobre *S.aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus faecalis* e *Eikenella*

corrodens. No entanto, Lima e outros pesquisadores (1969) em um estudo pioneiro sobre a atividade antibacteriana da Espinheira Santa demonstraram uma forte atividade antimicrobiana desta planta contra bactérias Gram positivas, assim como Menezes (2004) e Oliveira et al, (2009) também encontraram essa atividade sobre *S. aureus* e *Streptococcus sp.* Alvez et al (2016) relatam atividade antibacteriana para *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* utilizando extrato hidroalcoólico a 95%, diferente dos extratos a 70% utilizado nesta pesquisa. Em outro estudo Cerqueira et al (2013) apontaram atividade antibacteriana do extrato etanólico da casca e galhos da Espinheira Santa contra *Streptococcus mutans*. A pesquisa de Brandelli et al (2015) apontou a atividade antibacteriana da Espinheira Santa frente a *Pseudomonas aeruginosa* utilizando extrato aquoso. Embora neste estudo não se tenha encontrado atividade antibacteriana, foi possível observar atividade bacteriostática (Figuras 28 e 29).

Segundo Annuk e seu grupo (1999) a atividade antibacteriana ou bacteriostática da Espinheira Santa é atribuída aos Taninos que atuam na parede celular das bactérias tornando-as impermeáveis. Para Coelho e colegas (2003) os responsáveis por esta função são os flavonóides que são capazes de se complexar com proteínas solúveis e extracelulares e também com a parede celular das bactérias.

6.4 Atividade antibacteriana de Babosa (*Aloe vera*)

A outra planta medicinal avaliada foi a Babosa (*Aloe vera*). Esta planta é muito utilizada pela população mundial por ter várias atividades farmacológicas relatadas ao longo dos anos como, por exemplo, cicatrizante de feridas e queimaduras (TARAMESHLOO et al, 2012; SHAHZAD et al, 2013; TABANDEH et al, 2014; FREITAS, et al, 2014), antihiperglicêmico (HUSEINI et al, 2012) e também como um agente antimicrobiano frente a bactérias Gram positivas e Gram negativas (LAWLESS et al, 2000; FERRO et al, 2003; HABEEB et al, 2007; PANDEY e MISHRA, 2010), no entanto, não foi observado atividade antibacteriana dos extratos hidroalcoólicos e aquosos da Babosa nesta pesquisa (Figuras 19, 24 e 29) e sim atividade bacteriostática (Figuras 20, 25 e 30). No que concerne à atividade antimicrobiana os resultados desta pesquisa foram semelhantes aos resultados encontrados por Nejatizadeh-Barandozi (2013) para *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Entretanto, o estudo de Nejatizadeh-Barandozi (2013) fez uso do método de difusão em ágar e de extratores de acetona e etanol. Em relação a pesquisas que utilizaram extrato aquoso, Lawrence, Tripathi e Jeyakumar (2009) corrobora para os resultados deste estudo por não observar nenhuma

atividade antimicrobiana. Esses autores também esclarecem que os compostos secundários que possuem atividade antimicrobiana, são mais frequentemente extraídos por meio de extratos etanólicos ou metanólicos.

Em um experimento realizado por Cataldi e colegas (2015) com o objetivo de avaliar a atividade antibacteriana de *Aloe vera* sobre bactérias Gram negativas e positivas, concluíram que a planta expressa sua atividade predominantemente sobre bactéria Gram negativas, sugerindo seu potencial uso contra infecções bacterianas. Cataldi *et al* (2015), também observaram em seu experimento uma diminuição da massa bacteriana, relacionando a ação da *Aloe vera* como um produto antibiofilme. A diminuição da formação de biofilme é de grande importância, visto que, o desenvolvimento de infecções depende fortemente da capacidade da bactéria em desenvolver o biofilme. Biofilmes produzidos por *Staphylococcus spp.* aumentam a tolerância contra antibióticos (BESSA, 2013).

Fuentes e Silva (2014) comprovaram a ação antibacteriana de extrato etanólico de *Aloe vera* sobre *S. aureus* (ATCC) em seu experimento. Os extratos foram preparados em concentrações de 5% a 80% seguido da avaliação da atividade antibacteriana dos extratos etanólicos empregando o teste de difusão em Agar e incubadas por 24h e 48h. Os pesquisadores observaram a ação antibacteriana do extrato da *Aloe vera* sobre *S.aureus* no tempo de 24 horas para uma concentração de 60% e de 48 horas para a concentração de 30%.

A ação antibacteriana desta planta sobre *S. aureus*, também foi evidenciada por Pandey e Mishra (2010) sendo as amostras de *S.aureus* isoladas de secreções de feridas, trato respiratório e urina de seres humanos e os extratos eram etanólico e aquoso. Os extratos foram efetivos, sendo que o extrato etanólico sobrepôs o extrato aquoso na ação antibacteriana.

Outras pesquisas como a de Ruiz et al (2015), também apontam a capacidade antibacteriana da *Aloe vera* sobre *S.aureus*.

Segundo Cellini (2014), esta atividade antibacteriana da *Aloe vera* sobre as bactérias pode ser atribuída principalmente a aloe-emodina. A aloe-emodina é um composto antraquinona, que tem estrutura polifenólica análogas ao grupo de antibiótico Tetraciclina. Acredita-se que a antraquinona aloe-emodina exerça a função antibacteriana, inibindo a síntese protéica bacteriana, prevenindo a associação de amino-acil-tRNA com os ribossomos bacterianos (PANDEY e MISHRA, 2010).

Em relação à citotoxicidade, Sturbelle e colegas (2010), indicam em seu estudo, que o consumo da *Aloe vera* até a quantidade de 40mL/L é segura. Acima da quantidade de 40mL/L esta planta apresentou ação mutagênica.

Embora neste estudo não se tenha encontrado atividade antibacteriana, algumas publicações sugerem que a planta *Aloe vera* possui atividade antimicrobiana de natureza bactericida para *S.aureus* e outras bactérias gram negativas e positivas, sendo a planta uma alternativa para o desenvolvimento de novos produtos terapêuticos.

6.5 Discrepâncias nos resultados de estudos para a avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais

Os resultados deste estudo e os levantamentos de publicações referentes à atividade antibacteriana das plantas medicinais e seus fitoterápicos apontam resultados discrepantes para esta ação farmacológica. Em estudo comparativo da atividade antimicrobiana de plantas medicinais, Bona et al (2014), enfatizam que os resultados referentes a esta atividade, independente da espécie da planta, são discordantes a depender do tipo de extrato utilizado, assim como, a metodologia para o ensaios microbiológicos. Estes mesmos autores expõem que um fator limitante para avaliar a atividade antimicrobiana é a ausência de padronização das metodologias, que é mais evidente quando existe a comparação de pesquisas sobre a atividade antibacteriana desenvolvidas por diferentes pesquisadores avaliando a mesma planta medicinal com diferentes metodologias. GOUDARZI et al., (2015), acreditam que além da metodologia de extração e do ensaio microbiológico, o calor e os compostos fenólicos desenvolvidos pela planta contribuem para se obter diferentes resultados. A ausência de atividade antibacteriana de alguns extratos testados neste estudo não pode ser descartada, pois moléculas de maior massa molecular difundem-se no meio com menor velocidade (VIRTUOSO et al., 2005; VALGAS et al., 2007).

CHOI e CHUNG (2003) descrevem que cada componente fenólico encontrado na planta tem sua própria função a desempenhar no efeito global, logo, propõe que o isolamento e esclarecimento da ação individual de cada compostos é a forma mais eficiente de se desenvolver formas de aplicação deste componente isolado. Desta forma, denota-se que os resultados da avaliação da atividade antibacteriana seriam obtidos com maior assertividade. Esta metodologia não foi adotada nesta pesquisa visto que a população de Foz do Iguaçu não utiliza as plantas medicinais e seus fitoterápicos desta forma.

6.6 Atuação dos profissionais de saúde nas equipes de AB e a fitotepapia

A assistência a saúde ao indivíduo, às famílias e à comunidade na AB, é função e prioridade da equipe de saúde, a qual deve planejá-la com base na cultura e padrões socioeconômicos da comunidade onde a unidade de saúde esta inserida e utilizar os recursos disponíveis objetivando auxiliar a comunidade a melhorar sua qualidade de vida e de saúde. Para isso, se faz necessário conhecer as propriedades terapêuticas das plantas medicinais utilizadas, seu preparo, cuidados, dosagem e indicação, visto que, as plantas medicinais e fitoterápicos compõe uma opção real de tratamento ao sistema de saúde (BRASIL, 2017).

Historicamente o médico é o profissional de saúde que é habilitado para fazer a prescrição de medicamentos, no entanto, Enfermeiros realizam prescrições de medicamentos pertencentes aos programas de saúde pública do Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, como fitoterápicos, regulamentado pela Lei n. 7.498/1986, que rege o Exercício Profissional da Enfermagem no Brasil; o Decreto nº94.406/1987; e a Resolução do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) nº271/2002, revogada pela Resolução COFEN nº317/2007 (COREN-SP, 2017). A prática da prescrição de medicamentos é uma ação importante na consulta de enfermagem e imprescindível para o andamento do cuidado na AB.

Além do Enfermeiro e Médico, Cirurgiões Dentista, Farmacêuticos e Nutricionistas possuem legislação específica para a prescrição de fitoterápicos, sendo o Cirurgião Dentista regulamentado pela Resolução do CFO Nº 82/2008, Farmacêuticos pela Resolução Resolução Nº 546 de 21 de julho de 2011 e os Nutricionistas pela Resolução Nº 525/2013 (CFO, 2008; CFF, 2011; CFN, 2013). A qualificação destes profissionais para a prescrição de fitoterápicos com o apoio das PNPMF E PNPIC e gestores de saúde a fitoterapia na AB constitui-se como uma fonte promissora ao tratamento de saúde.

6.7 Benefícios da fitoterapia para a Atenção Básica de Saúde

A descoberta dos antibióticos e seu crescente uso na humanidade foram fatos que marcaram a história da ciência na década de 1940. Se pautarmos os antibióticos como uma inovação científica e seus benefícios em saúde pública, afirma-se que esta terapia medicamentosa foi à conquista mais relevante da ciência (PEREIRA e PITA, 2005).

A difusão deste medicamento por todo o mundo imprimiu a crença nos povos de que a tecnologia moderna havia vencido todas as patologias infecciosas, suprimindo a credibilidade de produtos naturais amplamente utilizados até então, como plantas medicinais (OLIVEIRA, 2008).

A crença dos povos na nova tecnologia em expansão foi acentuada pela predominância do modelo curativo (médico-biológico), que direcionou as pesquisas e ações dos profissionais de saúde para o corpo do indivíduo, afastando outros aspectos relevantes no processo saúde doença como a cultura e crenças do indivíduo, desconsiderando suas vivências e saberes adquiridos no decorrer de sua vida (SIQUEIRA, 2006; LUZ, 2012).

Foi percebido no final do século XIX que o modelo curativo mesmo sendo de grande necessidade, é reducionista, portanto, limitado, visto que, as ações de saúde são voltadas a recuperação do corpo humano sem qualquer preocupação com a prevenção da doença (ROCHA; ALMEIDA, 2000; SIQUEIRA, 2006). A OMS percebendo as limitações do modelo curativista, em 1978 passou a estimular a criação de políticas de saúde voltadas ao desenvolvimento de formas para o atendimento da população carente. Em 2002, lançou um plano de estratégias para incentivar a utilização da medicina alternativa nos programas de Assistência à Saúde de seus países membros (LUZ, 2005; OMS, 2005). Antes do lançamento deste plano, na década de 1980 muitas conferências e documentos foram elaborados a fim de destacar o uso da fitoterapia na AB enfatizando a possível melhoria do serviço (MATOS, 1998)

Segundo a OMS, atualmente, além do Brasil outros países como Dinamarca, Japão, Coreia, China, Gabão, Noruega e países do Oriente Médio como Arábia Saudita possuem políticas para incentivar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos na AB (WHO, 2011). A AB caracteriza-se por um conjunto de ações de saúde, individuais ou coletivas, norteadas pela promoção da saúde, prevenção de agravos e manutenção da saúde contrapondo o modelo curativo (BRASIL, 2006). Atualmente a fitoterapia é uma prática de saúde presente em inúmeras unidades de saúde da AB dos muitos municípios dos Estados brasileiros, sendo que, sua inserção nos serviços de saúde da Atenção Primária a Saúde foi estimulada por recomendações da OMS, diretrizes de conferências nacionais de saúde e participação popular (BRUNING, et al, 2012; LIMA, et al, 2015; BRASIL, 2017).

Dentre os princípios do SUS, a participação popular se destaca, visto que, se constituem na garantia de que a população participará do processo de formulação e decisão das políticas públicas de saúde (ARANTES et al., 2007). A participação da população se torna ainda mais importantes e evidentes quando as práticas de saúde enraizadas na sabedoria popular são reconhecidas na pesquisa acadêmica. No entanto as práticas de saúde popular e as pesquisas acadêmicas terão sentido quando estes conhecimentos forem vinculados à assistência à saúde (ROSA, et al, 2011).

Neste processo de participação popular, chama a atenção que a fitoterapia na AB implica a aceitação do saber do cidadão usuário do serviço. Sobretudo se destaca o vínculo e o respeito por valores culturais e condições de vida do usuário do serviço, que pode resultar em muitos benefícios que rompe vários paradigmas da saúde pública. (SAFORCADA, 2008). Ainda acerca dos benefícios da fitoterapia na AB, vários pesquisadores (YUNES et al, 2001; ANDRADE e COSTA, 2010; ROSA, et al, 2011; MARQUES, et al, 2011; GONÇALVES, et al, 2011; ANTONIO et al, 2014; PETRY e ROMAN, 2012) indicam que este programa trouxe a tona a discussão antropológica sobre integralidade, trouxe a necessidade de estudos sobre o conhecimento dos profissionais da saúde sobre esta prática, discussões sobre o acesso seguro da população aos fitoterápicos e plantas medicinais, indicação da necessidade da criação de disciplinas para o ensino de plantas medicinais e fitoterápicos em cursos de graduação na área da saúde, aumentam as opções terapêuticas de baixo custo para o SUS, preserva e estimula o uso sustentável da biodiversidade nacional, fortalece o agronegócio, reduz a dependência tecnológica e outros aspectos que envolvem profissionais, população e órgãos do governo.

Em todas as regiões do Brasil, o número de programas de fitoterapia na AB cresce anualmente. Santos e seus colegas (2011) atribuem este fenômeno a busca das Secretarias Municipais de Saúde em facilitar o acesso da população aos fitoterápicos. A princípio, os programas de fitoterapia estão sendo implantados nos Programas Saúde da Família da AB com evidentes benefícios a população (FONTENELE et al., 2013). Por este fato, em 2016, o MS por meio da ANVISA lançou a 1ª edição do Memento fitoterápico, com intuito de auxiliar o profissional prescritor na sua tomada de decisões quanto a sua conduta terapêutica, visto que, este documento contém as características botânicas de plantas medicinais pertencentes à RENAME e informações sobre o uso de fitoterápicos baseado em evidências científicas (BRASIL, 2018).

A prescrição de fitoterápicos por Enfermeiros e Médicos atuantes na AB do município de Foz do Iguaçu, é uma realidade presente na rotina de trabalho das equipes (Tabela 2). Os usuários dos serviços de AB deste município carregam em seu bojo muitas informações sobre as plantas medicinais de seu ambiente, possibilitando a troca de muitas informações referentes aos inúmeros benefícios das plantas medicinais e fitoterápicos nas unidades de saúde, efetivando os propósitos da PNPMF e PNPIC.

A Fitoterapia neste município inicia na produção agrícola familiar por meio dos Arranjos Produtivos Locais e do Horto de plantas medicinais, que cultiva e produz os fitoterápicos para as UB's onde são prescritos e entregues aos usuários deste serviço,

fechando um modelo de utilização de plantas medicinais e fitoterápicas no Sistema Único de Saúde. Carvalho (2014), indica que o programa de fitoterapia do município de Foz do Iguaçu, dispõe de uma base sólida de conhecimentos científicos, relacionados às capacitações oferecidas as equipes multiprofissionais de saúde deste município e conhecimentos tradicionais, proporcionando o acesso da população aos medicamentos que faltam na rede básica.

A secretaria municipal de saúde de Foz do Iguaçu dispõe de inúmeros profissionais lotados em UBS's espalhadas estrategicamente pela cidade, que orientam os usuários do serviço de saúde, quanto à utilização correta das plantas enfatizando o cuidado para se evitar a perda da efetividade terapêutica dos princípios ativos assim como os riscos de intoxicação no uso excessivo (BRUNING et al, 2012).

Para Bruning e seu grupo de estudos (2012), acredita-se que o sucesso do programa de fitoterapia neste município esta vinculado ao fato de que o uso de fitoterápicos é uma terapia menos agressiva que os medicamentos tradicionais, mas sobretudo, porque os estudos científicos a cerca do tema, comprovam o uso seguro e eficaz da fitoterapia, como o presente estudo que será divulgado para a sociedade de Foz do Iguaçu.

Os conteúdos deste estudo dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica em andamento no município, visto que, as equipes de saúde que desenvolvem o programa de fitoterapia, assistem a comunidade de Foz do Iguaçu, as famílias e aos paciente planejando a assistência baseados em suas culturas para melhorar suas condições de saúde. (CORTEZ e JEUKENS, 2017).. Para Antônio e seus colegas (2014), devemos considerar a AB como locais apropriados ao diálogo entre usuário e profissionais de saúde, visto que, há outros saberes ativos na sociedade a serem valorizados quanto ao uso de plantas medicinais.

Neste contexto, a importância da utilização das plantas medicinais na região da tríplice fronteira esta além da avaliação das ações das plantas medicinais e a redução de custos para os municípios, encontra-se na interação entre diferentes saberes, no envolvimento da população com o serviço de saúde, na possibilidade de ouvir o indivíduo que procura o serviço de saúde para tratamento de saúde, na promoção da saúde e até mesmo na autonomia da comunidade.

Para o definitivo estabelecimento da fitoterapia na AB, é necessária a maior divulgação dos benefícios da implantação de programas de fitoterapia nos municípios brasileiros e de pesquisas sobre a comprovação científica dos benefícios e boas praticas no consumo dos fitoterapia (ROSA et al, 2011), visto que, não é possível negar que somente os conhecimentos populares não são suficientes para validar as plantas medicinais como medicamentos. A

autorização e padronização dos fitoterápicos devem ser fundamentadas em evidências experimentais que comprovem que os riscos a que se expõem os indivíduos que irão consumir este produto, estejam muito abaixo dos benefícios que os fitoterápicos irão proporcionar (ARGENTA, et al, 2011; CORTEZ e JEUKENS, 2017).

7 CONCLUSÕES

O extrato hidroalcoólico da *Mikania glomerata* (Guaco) apresentou atividade antibacteriana *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 com concentração inibitória mínima de 200 µg/mL, e com concentração bactericida mínima de 400 µg/mL na metodologia empregada.

O óleo essencial da *Mentha piperita* (Hortelã pimenta) apresentou atividade antibacteriana *in vitro* para a linhagem bacteriana de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 com concentração inibitória mínima e concentração bactericida mínima de 1000 µg/mL, para *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 com concentração inibitória mínima de 2000 µg/mL e concentração bactericida mínima > 2000 µg/mL para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 com concentração inibitória mínima e concentração bactericida mínima de 2000 µg/mL, na metodologia empregada.

O extratos hidroalcoólico da *Mentha piperita* (Hortelã pimenta), apresentou atividade bacteriostática *in vitro* sobre a linhagem bacteriana de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC (13883) e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (27853) na concentração inibitória mínima de 400 µg/ mL, na metodologia empregada.

O extrato hidroalcoólico do Guaco, dentre os extratos e plantas investigados, foi o de maior destaque apresentando o melhor resultado frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

A fitoterapia é uma realidade presente nas UBS's do município de Foz do Iguaçu, assim, a significância sanitária da utilização das plantas medicinais na região de tríplice fronteira está na valorização dos recursos naturais e culturais desta região, na interação da população com o serviço de saúde, na valorização das práticas e conhecimentos do usuário do serviço, em viabilizar outras possibilidades terapêuticas, na socialização da pesquisa científica para a comunidade possibilitando desenvolver sua visão crítica e autonomia sobre a correta utilização das plantas medicinais, como também a possibilidade de contribuir com a geração de empregos, mas, sobretudo o fortalecimento da Atenção Básica.

8 REFERÊNCIAS

- AGUIAR, E.M.M.M.; OLIVEIRA, L.G.S.; JUNIOR, V.F.V. Hidrolato de Pau Rosa (*Aniba roseadora Ducke*) como insumo para cosméticos. **Scientia Amazonia**, v. 6, n. 1, 94-101, 2017.
- AIT-OUAZZOU, A., LORAN, S., ARAKRAK, A., LAGLAOUI, A., ROTA, C., HERRERA, A., PAGÁN, R. AND CONCHELLO, P. Evaluation of the chemical composition and antimicrobial activity of *Mentha pulegium*, *Juniperus phoenicea*, and *Cyperus longus* essential oils from Morocco. **Food Res. Int.**, v.45, p.313- 319, 2012.
- AL-ALI, K. H.; EL-BESHBISHY, H. A.; EL-BADRY, A. A.; ALKHALAF, M.. Cytotoxic activity of methanolic extract of *Mentha longifolia* and *Ocimum basilicum* against human breast cancer. **Pak. J. Biol. Sci.**, v.16, n.23, p: 1744-1750, 2013.
- ALANIS, A.J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? **Arch Med Res.**, v.36, n. 6, p.697–705, 2005.
- ALMEIDA, C. F. C. B. R. et al. Ferramentas químicas aplicadas aos estudos etnobotânicos. In: ALBUQUERQUE, U. P.; LUCENA, R. F. P.; CUNHA, L. V. F. C. Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica. Recife/PE: NUPPEA, 2010. Cap. 23, p. 501-526.
- ALMEIDA, C.; BARBIERI, R.L.; RIBEIRO, M.V.; LOPES, C.V.; HECK, R.M. Espinha-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.): saber de erveiros e feirantes em Pelotas (RS). **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.17, n.4, supl. I, p.722-729, 2015.
- ALMEIDA, M.Z. Plantas Medicinais. 3ed. Salvador. EDUFBA. 211p. 2011.
- ALMEIDA, L.F.D.; PAULA, J.F.; MARQUES, R.V.D.; CAVALCANTI, Y.W.; HEBLING, J. Atividade Inibitória de Óleos Essenciais Vegetais Frente à *Candida glabrata*, Resistente a Fluconazol. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v.21, n.2, p.133-138. 2017.
- ALVES, A.O.; OLIVEIRA, R.M.; WEISS, G.C.C.; BONADIMAN, B.S.R.; SANTOS, R.C.V., CRUZ, I.B.M. Análise fitoquímica e avaliação das atividades antioxidante e antimicrobiana de *Maytenus ilicifolia*. XXV Congresso Brasileiro de Tecnologia de Alimentos. 24 a 26 de outubro de 2016. Gramado-RS.
- ALVES, C.F. et al. Anti-inflammatory activity and possible mechanism of extract from *Mikania laevigata* in carrageenan-induced peritonitis. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.61, n.8, p.1097-104, 2009.

ALVES, R. R. N.; SILVA, C. C.; ALVES, H. N. Aspectos socioeconômicos do comércio de plantas e animais em áreas metropolitanas do norte e nordeste do Brasil. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 8, n. 1, p. 181-189, 2008.

ALVES, V.M.L.; SÁ-BARRETO, L.C.L.; SOUZA, G.H.B.; CUNHA-FILHO, M.S.S. Co-processed extracts of *Cassia angustifolia* and *Maytenus ilicifolia* for production of high load tablets. *Rev. Bras. Farmacognosia*, **21**: 510-517, 2011.

AMARAL, M.P.H.; VIEIRA, F.P.; LEITE, M.N.; AMARAL, L.H.A.; PINHEIRO, L.H.; FONSECA, L.H.; PEREIRA, M.C.S.; VAREJÃO, E.V. Determinação do teor de cumarina no xarope de guaco armazenado em diferentes temperaturas. **Rev. bras. farmacogn.**, v.19 n.2b, 2009.

AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION. Bacterial Quality Control Strains. Disponível em: https://www.atcc.org/Products/Cells_and_Microorganisms/Bacteria.aspx. Acesso em 21/04/2017

ANDRADE, J.T.; COSTA, L.F.A. Medicina complementar no SUS: práticas integrativas sob a luz da antropologia médica. **Saude Soc.**,v.19, n.3, p:497-508, 2010.

ANDRADE, S.F.; CARDOSO, L.G.; BASTOS, J.K. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnoic acid from bark wood of *Austroplenckia populnea*. **Journal of Ethnopharmacoly**, v.109, n. 3, p. 464-471, 2007.

ANGELO, P. M., JORGE, N. Phenolic compounds in foods - a brief review. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v.66, n1, p.01-09, 2007.

ANNUK, H.; HIRMO, S.; MIKELSAAR, M.; ARAK ,E.; WADSTROM, T. Effect on cell surface hydrophobicity and susceptibility of *Helicobacter pylori* to medicinal plant extracts. **FEMS Microbiol Lett**, v.172, p: 41-45, 1999.

ANTÔNIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTTI-PIRES, R. O. Fitoterapia na Atenção Primária à Saúde. **Rev. Saúde Pública**, 48(3). p: 541-553, 2014.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Projeto Hospitais sentinela. Brasil. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/sentinela/>. Acesso em 23 de maio de 2015.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resistência Microbiana. Mecanismo e Impacto Clínico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramp_staphylo4.htm. Acesso em 25 de abril de 2017.

- ARANTES, C. I. S. et al. O Controle Social no Sistema Único de Saúde: concepções e ações de enfermeiras da atenção básica. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 16, n. 3, p. 470-478, 2007.
- AREIAS, F. M.; VALENTAO, P.; ANDRADE, P. B.; FERRERES, F.; SEABRA, R. M. Phenolic fingerprint of peppermint leaves. **Food Chemistry**, v. 73, p. 307-311, 2001.
- ARGENTA, S.C.; ARGENTA, L.C.; GIACOMELLI, S.R.; CEZAROTTO, V.S. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência medicinal. **Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI**, vol.7, n.12, p.51-60, 2011.
- ARGENTINA. Ministerio de La salud. Disponível em: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo.asp. Acesso em 22/03/2017.
- ARNOUS, A.H.; SANTOS, A.S.; BEINNER, R.P.C. Plantas medicinais de uso caseiro-conhecimento popular e interesse pelo cultivo comunitário. **Espaço. Saúde**, v.6, n.2, p:01-06, 2005.
- ARRÚA, R.L.D.; VILLALBA, Y.P.G.; AMARRILA, A. Legislación sobre Plantas Medicinales y Fitoterápicos en Paraguay: una tarea pendiente. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas v.8, n.1, p.12-16, 2009. Disponível em: <http://www.redalyc.org/html/856/85680104/>. Acesso em 24/12/2017.
- ARUNOTAYANUN, W.; GIBBONS, S. Natural product ‘legal highs’. **Nat. Prod. Rep.** v.29, p:1304-1316, 2012.
- ASMAR, S. A. et al. Citocininas na multiplicação *in vitro* de hortelã-pimenta (*Mentha x Piperita* L.). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 13, p. 533-538, 2011.
- ATHERTON, P. *Aloe vera* revisited. The British Journal of Phytotherapy, v.4, n.4, p.176-83, 1997.
- AZMIR, J. et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. **Journal of Food Engineering**. v.117, p. 426-436, 2013.
- BAKKALI, F.; Averbeck, S.; Averbeck, D.; Idaomar, M. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**. v. 46, p.446–475. 2008.
- BANDONI, A. L.; CZEPACK, M. P. Os recursos vegetais aromáticos no Brasil. Vitória: Edufes, 2008. 624p.

BARBIERI, H. F.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B.P.; GARCIA C.D.A.; PALAZZO, J.C.; VATARU NAKAMURA, C. Effect of plant extracts used in folk medicine on cell growth and differentiation of *Herpetomonas samuelpessoai* (kinetoplastida, trypanosomatidae) cultivated in defined medium. **Acta Scientiarum - Biological and Health Sciences**, v.24, n.3, p:657-62, 2002.

BARCHAN, A.; BAKKALI, B.; ARAKRAK, A.; LAGLAOUI, A. Effet antibactérien et anti-biofilm de trois espèces de *Mentha* : *Mentha spicata*, *Mentha pulegium* et *Mentha piperita*. **Phytothérapie**, v.14, p:88-96, 2016.

BARROS, A.S., MORAIS, S.M., FERREIRA, P.A.T., et al. Chemical composition and functional properties of essential oils from *Mentha* species. **Industrial crops and products**. v.26, p:557-64, 2015.

BAZVAND, L. et al. Antibacterial effect of triantibiotic mixture, chlorhexidine gel, and two natural materials Propolis and Aloe vera against *Enterococcus faecalis*: An ex vivo study. **Dent Res J (Isfahan)**. v.1, n.4, p.469-74, 2014.

BELEMKAR, S.; THAKRE, S. A.; PATA, M. K. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of methanolic extract of *Adhatoda vasika* Nees and *Mentha piperita* Linn. **Ethnopharmacology**, v.2, p: 1-6, 2013.

BEPPU, H.; KAWAI, K.; SHIMPO K.; CHIHARA, T.; TAMAI, I.; IDA, C.; UEDA, M.; KUZUYA, H.. Studies on the components of *Aloe arborescens* from Japan-monthly variation and differences due part and position of the leaf. **Biochem Syst Ecol**. v.32, p: 783-795, 2004.

BERGER, B.; MC CALLUM, N. State of the knowledge of bacterial resistance. **Injury**. v.37, n.2, suppl:S20-S25, 2006.

BERTUCCI, R.A. et al. Initial antimicrobial activity studies of plants of the riverside forests of the southern Uruguay. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19 n.1, p.20-25, 2009.

BESSA, L.J.; FAZIL, P.; Di GIULIO, M. et al. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about infection. **International Wound Journal**, v.10, p:1-6, 2013.

BIGHTTI, A.E et al. Antiulcerogenic activity of a crude hydroalcoholic extract and coumarin isolated from *Mikania laevigata* Schultz Bip. **Phytomedicine**. v.12, p.72-77. 2005.

BIZZO, H.R.; HOVELL, A.M.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química nova**, v. 32, n. 3, p:588-594, 2009.

BOFF, B. S. *et al.* Investigação da presença de efedrinas em *Ephedra tweediana* Fisch & C.A. Meyer e em *E. triandra* Tul. (Ephedraceae) coletadas em Porto Alegre/RS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n.3, p. 394-401, 2008.

BONA, E. A. M.; PINTO, F. G. S.; FRUET, T. K.; JORGE, T. C. M.; MOURA, A. C. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (cim) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arq. Inst. Biol.**, v.81, n.3, p: 218-225, 2014.

BONA, T. D. M. M. *et al.* Óleo essencial de orégano, alecrim, canela e extrato de pimenta no controle de *Salmonella*, *Eimeria* e *Clostridium* em frangos de corte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 5, p. 411-418, 2012.

BOUZADA MLM, FABRI RL, NOGUEIRA M, KONNO TUP, DUARTE GG, SCIO E. Antibacterial, cytotoxic and phytochemical screening of some traditional medicinal plants in Brazil. **Pharmaceutical Biology**. v.47, n.1, p:44-52, 2009.

BRAGA, T.V.; OLIVEIRA, T.T.; PINTO, J.T.; DORES, R.G.R.; NAGEM, T.J.; Determinação da massa fresca, massa seca, água e cinzas totais de folhas de *Cissus verticillata* (L.) Nicolson e C.E. Jarvis subsp. *Verticillata* e avaliação do processo de secagem em estufa com ventilação forçada. **Revista Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v.28, n.3, p.287-290, 2007.

BRAND, A.; COLMAN, R.; MACHADO, N. Os Guaranis nas fronteiras do MERCOSUL. In: 26ª Reunião Brasileira de Antropologia, 2008, Porto Seguro: Centro Cultural de Eventos do Descobrimento, 2008.

BRANDÃO, M.G.L.; COESENZA, G.P.; MOREIRA, R.A.; MONTE-MOR, R.L.M.. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopeia. **Rev Bras Farmacogn** v.16, p.408-420. 2006

BRANDELLI, C.L.;RIBEIRO, V.B.;ZIMMER, K.R.;BARTH, A.L.;TASCA, T.;MACEDO, A.J. Medicinal Plants Used by a Mbyá-Guarani Tribe Against Infections: Activity on KPC-Producing Isolates and Biofilm-Forming Bacteria. **Nat Prod Commun**. v.10, n.11, p:1847-52, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Instrução Normativa no 5 de 11 de dezembro de 2008 - Determina a Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos no Brasil. Diário Oficial da União, Brasília - DF. Disponível em:< http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/instrucao05_11_12_08.pdf> . Acesso em 07/07/2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/cp38_plantas/aloevera_folhas.pdf. Acesso em 05 de março de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira, 5ªed. Brasília: Anvisa, 2010d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos Farmacopéia Brasileira 1ªed. Brasília: Anvisa, 2011b. 126p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf. Acesso em: 10/10/2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+fitoterápicos>. Acesso em maio de 2015d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>. Acesso em setembro de 2017.

BRASIL. Anvisa 2008. Instrução Normativa No. 5, Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde, Brasília-DF. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/int0005_11_12_2008.html. Acesso em: 13/07/2017.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei 5991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e de outras providências. 1973. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm. Acesso em: 23/05/17.

BRASIL. Ministério da Saúde 2007. Portaria GM No. 3.237 de 24 de dezembro de 2007. Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde. Brasília-DF. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2982_26_11_2009_rep.html. Acesso em: 10/11/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monografia da espécie *Mikania glomerata* (GUACO). Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Mikania.pdf>. Acesso em: 12/10/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 14 de 30 de março de 2010. Dispõe sobre os medicamentos Fitoterápicos. 2010b. Disponível

em:<<http://www.crfma.org.br/site/arquivos/legislacao/resolucoeseninstrucoesnormativasdaanvisa/RDC%2014%202010.pdf>>. Acesso em: 10/10/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 10 de 10 de março de 2010. Dispões sobre a notificação de drogas vegetais junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico Farmacopeia brasileira.[online]. Brasília (DF): 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b>. Acesso em maio de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fitoterapia no SUS. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 10/10/2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de atenção básica. Secretaria de atenção básica. Departamento de atenção básica. Série Pactos pela Saúde, Vol.4, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 2960 de 9 de dezembro de 2008. Dispõe sobre o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 2008. Disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960_09_12_2008.html>. Acesso em: 10/10/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em:<http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/portaria886_20_04_2010.pdf>. Acesso em: 11/10/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: *PNPIC-SUS*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. Disponível em:<http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/portaria886_20_04_2010.pdf>. Acesso em: 12/10/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. *Relatório de Gestão: 2006/2010*. Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. Disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf>. Acesso em: 12/10/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS RENISUS. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>> Acessado em maio de 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uso de plantas medicinais e fitoterápicos sobe 161%. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/06/uso-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-sobe-161>>. acesso em 06 de novembro de 2017.

BRASIL. Ministério de Turismo. Notícias. Disponível em: <http://www.turismo.gov.br/turismo/noticias/todas_noticias/20080915.html> Acesso em maio de 2015c.

BRASIL. Resolução CIPLAN Nº 8/88, de 8 de mar.1988. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, v. 126, n. 48, p. 3.999-4.000, 11mar. Seção I, 1988.

BRUNING, M.C.R.; MOSEGUI, G.B. G.; VIANNA, C.M.M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.17, n.10, p.2675-2685, 2012.

BUBONJA-SONJE M., et al. Mechanisms of carbapenem resistance in multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Croatian hospital. *Microb drug resist.*, v. 21, n. 3, p.261-9, 2015.

BUENZ, E. J. Techniques: Bioprospecting historical herbal texts by hunting for new leads in old tomes. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 25, n.9, p. 494-498, 2004.

BUFFA FILHO, W.; BOLZANI, V. S.; FURLAN, M.; PEREIRA, A. M. S.; PEREIRA, S. I. V.; FRANÇA, S. C. In vitro propagation of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) as potential source for antitumoral and antioxidant quinomethide triterpenes production. A rapid quantitative method for their analysis by reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Arkivoc**, p. 137-146, 2004.

BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties application and food – a review. **Int. J. Food Microbiol.** v.94, n. 3, p.223-253,2004.

CAMELO, S.R.P, et al. Phytochemical evaluation and antimicrobial activity of ethanolic extract of *Vismia guianensis* (aubl.) Choisy. **IJPSR**, v. 2, n. 12, p. 3224-3229, 2011.

CANNON, J. B. et al. Modification of yield and composition of essential oils by distillation time. **Industrial Crops and Products**, v. 41, p. 214-220, 2013.

CANTON, M.; ONOFRE, S.B. Interferência de extratos da *Baccharis dracunculifolia* DC., Asteraceae, sobre a atividade de antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 348- 354, 2010.

CARDOZO JUNIOR, E.L. Projeto Itaipu de plantas medicinais. In: Congresso Brasileiro de Olericultura. Maringá: ABH. Disponível em: <http://www.abhorticultura.com.br/eventosx/trabalhos/ev_2/PAL08.pdf >. Acesso em 06 de maio de 2015.

CARSON, C. F.; MEE, B. J.; RILEY, T. V. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 1914-1920, 2002.

CARVALHO, A. C. B.; SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. **Brasília Médica**, v.48, n.2, p.219-237, 2010.

CARVALHO, A.C.B. et al. Situação de registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CARVALHO, M.SM.; ANDRADE, D.F.R.; SOUSA, A.L.; COSTA VALLE, A.R.M.; FREITAS, D.; NASCIMENTO, G.C.; ANDRADE, D.; WATANABE, E. Colonização nasal por *Staphylococcus aureus* entre estudantes de Enfermagem: subsídios para monitorização. **Rev. Bras. Enferm.**, v.69, n.6, 2016.

CARVALHO, M.P. A importância dos Programas de fitoterapia na Saúde Pública e sua implantação na rede básica de saúde dos estados de Paraná, São Paulo e Ceará. Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos- Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos, FIOCRUZ, 2014.

CASTRO, E.M. et al. Coumarin contents in young *Mikania glomerata* plants (Guaco) under different radiation levels and photoperiod. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.25, n.3, p.387-92, 2006.

CATALDI, V., BARTOLOMEU, S.D.; CAMPLI, E.D.; NOSTRO, A.; CELLINI, L.; GIULIO, M.D. In vitro activity of Aloe vera inner gel against microorganisms grown in planktonic and sessile phases. **Immunopathology and Pharmacology**, v.28, n.4, p:595– 602, 2015.

CAVALCANTI, S. et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a university hospital. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 1, p. 56- 63, 2005.

CECHINEL FILHO, V. Principais avanços e perspectivas na área de produtos naturais ativos: Estudos desenvolvidos no NIQFAR/ UNIVALI. **Química nova**, v.25, n.5, p.680-685, 2000.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Química de produtos naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia, Editora Universidade do vale do Itajaí/Univali, p. 239-257, 2007.

CELLINI L, Di BARTOLOMEO S, Di CAMPLI E, et al. *In vitro* activity of *Aloe vera* inner gel against *Helicobacter pylori* strains. **Letters in Applied Microbiology**, v.59, p: 43–48, 2014.

CERQUEIRA, J.V.; SILVA, I.S.; SOUZA, M.D.F.I.B.S.; JESUS, K.S.; BARBOSA, A.F.S.; YATSUDA, R. Avaliação antimicrobiana dos extratos etanólicos da *Maytenus* sp. (galho e casca) sobre estreptococos do grupo mutans. **Diálogos & Ciência**, n, 34, p:50-53, 2013.

CFF - Conselho Federal de Farmácia. Resolução Nº 546 de 21 de julho de 2011. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/546.pdf>> Acesso em 30/11/2017

CFN - Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução Nº 525 de 25 de junho de 2013. Disponível em:<<http://www.cfn.org.br/eficiente/repositorio/legislacao/resolucoes/583.pdf>> Acesso em: 30/11/2017

CFO - Conselho Federal de Odontologia. Resolução Nº 82 de 25 de setembro de 2008. Disponível em: <http://cfo.org.br/todas-as-noticias/noticias/ato-normativo/?id=1282> Acesso em: 30/11/2017.

CHEN-LUNG, H.; PEI-CHUN, L.; YU-CHANG, S. Composition and antimicrobial activities of the leaf essential oil of *Machilus zuihoensis* from Taiwan. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n.2, p. 277-283, 2012.

CHOI, S.; CHUNG, M. A review on the relationship between *Aloe vera* components and their biologic effects. **Seminars in Integrative Medicine**, v. 1, n. 1, p: 53-62, 2003.

CHOONHAKARN, C. et al. The efficacy of *aloe vera* gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. **The British Journal of Dermatology**, v.158, n.3, p.573-77, 2008.

CLARK, N. A. Surface memory effects in liquid crystals: Influence of surface composition. **Physical Review Letter**, v.55, p.292 - 295, 1985.

CLARKE, R.J. MACRAE, R. Coffee: chemistry. 2ed. Elsevier Applied Science. London.1989. 306p.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard-tenth edition M02-A10. v. 29, n. 1, 2009.

COELHO, A. M. S. P.; SILVA, G. A.; VIEIRA, O. M. C.; CHAVASCO, J. K. Atividade antimicrobiana de *Bixaorellana* L. (Urucum). **Reva Lecta**, v. 1, n. 2, p: 47- 54, 2003.

COMASSETO, J. V.; SANTOS, A. A.; Química fina: sua origem e importância. **Revista USP**, n.76, p:68-77, 2008.

CORTEZ, L.C.; JEUKENS, M.M.F. Fitoterápicos na atenção primária à saúde: revisão da literatura. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, v.62, n.3, p:150-5, 2017.

CONFORTI, F., SOSA, S., MARRELLI, M., MENICHINI, F., STATTI, G. A., UZUNOV, D., TUBARO, A., MENICHINI, F. AND LOGGIA R. D. In vivo anti-inflammatory and in vivo antioxidant activities of Mediterranean dietary plants. **J. Ethnopharmacol.**, v.116, n.1, p: 144-151. 2008.

CORDEIRO, J.P.M.; VILEGAS, J.H.Y.; LANÇAS, F.M.; Analysis of terpenoides from *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* (espinheira santa). **J. Braz. Chem. Soc.**, v.10, n.6. p.523-526, 1999.

COREN-SP. Conselho Regional de Enfermagem. Parecer 003/2014 – CT PRCI nº 99.152/2012. Prescrição de medicamento por Enfermeiro. Disponível em:<http://portal.corensp.gov.br/sites/default/files/Parecer_003_Prescr_medicamentos_por_ENF.pdf>. Acesso em: 10/11/ 2017.

CORRÊA, M.F.P.; MELO, G.O.; COSTA, S.S.. Substâncias de origem vegetal potencialmente úteis na terapia da Asma. **Rev. Bras Farmacogn.** v. 18 (Supl.), p.785-797, 2008.

COSTA et al.: Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero *Lippia* sensu lato. **Hoehnea** v.44, n.2, p: 158-171, 2017.

COSTA, A. G; CHAGAS, J. H; BERTOLUCCI, S. K. V; PINTO, J. E. B. P. Níveis de sombreamento e tipos de malha no crescimento e produção de óleo essencial de hortelã-pimenta. **Horticultura Brasileira**, v.32, p.194-199. 2014.

COSTA, A.G; CHAGAS, J. H.C; PINTO, J. E. B. P; BERTOLUCCI, S. K. V. Crescimento vegetativo e produção de óleo essencial de hortelã pimenta cultivada sob malhas. **Pesq. agropec. bras.**, v.47, n.4, p:534-540, 2012.

COUTO, A.G.; SILVA, R.M.L.; VITORINO, J.C. Tecnologia e garantia da qualidade de fitoterápicos. In: BRESOLIN, T. M.B.; CECHINEL F. V. Fármacos e medicamentos: Uma abordagem multidisciplinar: Santos, 2010. p. 241-308.

COWAN, M. M. Plant Products as Antimicrobial Agents. **Clinical Microbiology Reviews**, v.12, n. 4, p. 564- 582, 1999.

COX, S.D.; MANN, C.M.; MARKHAL, J.L.; BELL, H.C.; GUSTAFSON, J.E.; WARMINGTON, J.R.; WYLLIE, S.G. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). **J. Appl. Microbiology**, v.88, n.1, 2000.

CUNHA, A. P. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes ativos e fitoterapia. ESALQ/USP, 2005. Base de dados. Disponível em: http://www.esalq.usp.br/siesalq/pm/aspectos_historicos.pdf. Acesso em 24/02/2017.

CZEPAK, M. P. Produção de óleo bruto e mentol cristalizável em oito frequências de colheita de *Menta* (*Mentha arvensis* L.). In: MING, L.C. et al (ed). Plantas medicinais, aromáticas e condimentares: avanços na pesquisa agrônômica. Botucatu: UNESP, v.2. p. 53-80, 1995.

DA SILVEIRA, E.; SA R,C.; LEITE, M.N.; DE ALMEIDA, R.N. Toxicological screening of *Mikania glomerata* Spreng., Asteraceae, extract in male Wistar rats reproductive system, sperm production and testosterone level after chronic treatment. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.5, p:718-23, 2010.

DAVIDSON, P.M. BRANEN, A.L. Antimicrobial and food. New York. Marcel Dekker, 1993.

DE PAULA, R.C.; SANCHEZ, E.F.; COSTA, T.R.; MARTINS, C.H.G.; PEREIRA, P.S.; LOURENCO, M.V, et al. Antiophidian properties of plant extracts against *Lachesis muta* venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. v.16, n.2, p:311-23, 2010.

DO AMARAL, R.R.; ARCENIO, F.; CARVALHO, E.S.; TEIXEIRA, L.A.; DE ARAÚJO, G.L.; SHARAPIN, N, et al. Avaliação da atividade IMAO e antibacteriana de extratos de *Mikania glomerata* Sprengel. **Revista brasileira de farmacognosia**, v.13(supl.1), p:24-7, 2003.

DORMAN, H. J. D.; DEANS, S. G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 88, n. 2, p.308-316, 2000.

DOS SANTOS, V.A.; DOS SANTOS, D.P.; CASTRO-GAMBOA, I.; ZANONI, M.V.B.; FURLAN, M. Evaluation of antioxidant capacity and synergistic associations of quinonemethide triterpenes and phenolic substances from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Molecules**, v, 15, n.10, p.6956-6973, 2010.

DUARTE, M.C.T.; FIGUEIRA, G.M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V.L.G.; MACHADO, A.L.M.; DELARMELENA, C. Anti-*Candida* activity of essential oils and

extracts from native and exotic medicinal plants used in Brazil. **Journal of Ethnopharmacol**, v. 97, n.2, p.305-311, 2005.

DUARTE, C.R.L. Avaliação da citotoxicidade *in vitro* de composições de fosfato de cálcio para uso em reparação óssea. Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em ciência animal. Lages, 2015. 68p.

DUARTE, M.C.T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **MultiCiências**, v.7, 2006.

DUARTE, M.C.T.; LEME, E.E.; DELARMELINA, C.; SOARES, A.A.; FIGUEIRA, G.M.; SARTORATTO, A. Activity of essential oils from Brazilian medicinal plants on *Escherichia coli*. **Journal of ethnopharmacology**, v.111, n.2, p:197-201, 2007a.

DUBAND, F.; CARNAT, A. P.; CARNAT, A.; PETITJEAN-FREVTET, C.; CLAIR, C.; LAMAISON, J. L. Composition aromatique et polyphénoliques de l'infusé de Menthe, *Mentha x piperita* L. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 50, n. 3, p. 146 – 155, 1992.

DURKIN, M.J.; COREY, G.R. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections – focus on tedizolid. **Ther clin risk manag**. v.22, n.11, p. 857–862, 2015.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspect. **Food Technol. Biotech.**, v.46, p:11-21, 2008.

EDRIS, A. E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. **Phytotherapy Research**. v.21, p.308-323. 2007.

EISENBRAND, G.; POOL-ZOBEL, B.; BAKER, V.; BALLS, M.; BLAAUBOER, B.J.; BOOBIS, A. Methods of *in vitro* toxicology. **Food Chem. Toxicol.**, v.40, p:193-236, 2002.

ELDIN, S., DUNFORD, A. Fitoterapia na atenção primária a saúde. São Paulo: Manole; 2001.

ELOFF, J.N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. **Planta Med.**, v. 64, p:711-713, 1998.

EL-KASHOURI, E.S.A., EL-ASKARY, H.I., KANDIL, Z.A., SALEM, M.A., SLEEM, A.A. Chemical composition and biological activities of the essential oil of *Mentha suaveolens* Ehrh. Z. **Naturforsch.** v.67, p:571–579, 2012.

EL-SHEMY, H.A.; ABOUL-SOUD, M.A.; NASSR-ALLAH, A.A.; ABOUL-ENEIN, K.M.; KABACH, A.; YAGI, A. Antitumor properties and modulation of antioxidant enzymes' activity by *Aloe vera* leaf active principles isolated via supercritical carbon dioxide extraction. **Curr Med Chem.**, v. 17, n. 2, p. 129-38, 2010.

ESMAT, A.Y. et al. Cytotoxicity of a natural anthraquinone (aloin) against human breast cancer cell lines with and without Erb-2-Topoisomerase II α coamplification. **Cancer Biology & Therapy**, v.5, n.1, p.97-103, 2006.

ESTEVEZ, D. C. et al. Influence of biological fluids in bacterial viability on different hospital surfaces and fomites. **American Journal of Infection Control**, v. 44, p. 311- 314, 2016.

FACCHINI, P. J.; LUCA, V. Opium poppy and Madagascar periwinkle: model non-model systems to investigate alkaloid biosynthesis in plants. **The Plant Journal**, v. 54, n. 4, p. 763-84, 2008.

FALCÃO, H.S. et al. Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.4, p.381-91, 2005.

FAHLEN, A., WALANDER, M., WENNERSTEN, R. Effect of light-temperature regime on growth and essential oil yield of selected aromatic plants. **J. Sci. Food Agric.** v.73, p:111–119, 1997.

FALKENBERG, M. B.; SANTOS, R. I.; SIMÕES, C. M. O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C. M. O. et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª Ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da UFRGS/UFSC, 2004. Cap. 10, p. 229-245.

FARNAD N, H.R.; ASLANIPOUR, B. Phenolic composition and comparison of antioxidant activity of alcoholic extracts of Peppermint (*Mentha piperita*). **J Food Measur Characteriz.**, v.8, n.2, p:113–21, 2014.

FARZAEI, L.; AZIZI, A.; ARJI, I.; ROSTAMI, R. Bioactive Potential of Peppermint Extract Against Some Human Bacterial and Fungal Pathogens. **Avicenna J Clin MicrobInfect.**, v.24, n.3, 2015.

FECKA, I.; RAJ, D.; KRAUZE-BARANOWSKA, M. Quantitative determination of four water-soluble compounds in herbal drugs from Lamiaceae using different chromatographic techniques. **Chromatographia**, v. 66, p. 87 – 93, 2007.

FECKA, I.; TUREK, S. Determination of water soluble polyphenolic compounds in commercial herbal teas from Lamiaceae: peppermint, melissa, and sage. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, p. 10908 – 10917, 2007.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development--the failure of success? **Nat. biotechnol.**, v.24, p:1497-1503, 2006.

FERREIRA, H.; LALA, E.R.P. *Pseudomonas aeruginosa*: An alert to the professionals of health. **Rev Panam Infectol.**, v.12, n.2, p:44-50, 2010.

FERRO,V.A.; BRADBURY, F.; CAMERON, P.; SHAKIR, E.; RAHMAN, S.R.; STIMSON,W.H. *In vitro* susceptibilities of *Shigella flexneri* and *Streptococcus pyogenes* to inner gel of *Aloe barbadensis* Miller. **Agents Chemother**, v. 47, p:1137–1139, 2003.

FIERRO, I.M.; SILVA, A.C.B.; LOPES, C.S.; MOURA, R.S.; BARJA-FIDALGO. C. Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.66, n.1, p:19-24. 1999.

FIGUEIREDO, C.H.A.; ALENCAR, M.C.B.; SOUZA, K.A.; SILVA, A.P.P.; SILVA, C.F.; RIBEIRO, S.R.S.; NETO, O.L.S.; ROBERTO, S.B.A. A Utilização Medicinal da *Mentha spp.* **INTESA**. v.10, n 2, p 16 - 20, 2016.

FIGUEIREDO,C.H.A.; ALENCAR,M.C.B.; SOUZA, K.A.; PEDROZA, A.P.; SILVA,C.F.; RIBEIRO,S.R.; NETO, O.L.S.; ROBERTO, S.B.A.A Utilização Medicinal da *Mentha spp.***INTESA** – Informativo Técnico do Semiárido (Pombal-PB), v 10, n 2, p 16 - 20, 2016.

FILGUEIRAS T. S.; PEIXOTO, A. L. Flora e vegetação do Brasil na carta de caminha. **Acta Botanica Brasilica**, v. 16, n. 3, p. 263-272, 2002.

FILHO, J.C.C.F.; RIBEIRO, I.L.A.; MARTINS, J.M.; BORGES, L.P.; VALENÇA, A.M.C. Ação antibacteriana de *Rosmarinus officinalis* L. e *Maytenus ilicifolia*. **RFO**, v. 20, n. 3, p. 313-318, 2015.

FÔNSECA, S. G. C. A extração. In: FÔNSECA, S. G. C. Farmacotécnica de Fitoterápicos. Departamento de Farmácia – UFC, 2005. p. 9-24.

FONTENELE, R. P.; SOUZA, D. M. P.; CARVALHO, A. L. M.; OLIVEIRA, F. A. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.18, n.8, p:2385-2394, 2013.

FOSTER, M.; HUNTER, D; SAMMAN, S. Evaluation of the Nutritional and Metabolic Effects of Aloe vera. In: Herbal Medicine: Biomolecular and ClinicalAspects. NCBI, 2ed. Disponível em:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92765/?report=reader>. Acesso em 05 de março de 2017.

FRANZ, C. M. Essential oil research: past, present and future. *Flavour Fragrance Journal*, v. 25, p. 112-113, 2010.

FREIRE, S.E.; URTUBEY, E.; SANCHO, G.; BAYÓN, N.D.; KATINAS, L.; GUTIÉRREZ, D.G.; GIULIANO, D.A.; SÁENZ, A.A.; IHARLEGUI, L.; DELUCCHI, G. Inventario de la biodiversidad vegetal de la provincia de Misiones: Asteraceae. **Darwiniana**. v.44, p.375-452. 2006.

FREITAS, T.P et al. Effects of *Mikania glomerata* Spreng. And *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (Asteraceae) extracts on pulmonary inflammation and oxidative stress caused by acute coal dust exposure. **J Med Food**., v.11, p.761–766, 2008.

FREITAS, T.P. Avaliação dos efeitos de *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schultz Bip.ex Baker (Asteraceae) no processo inflamatório induzido pela exposição aguda ao carvão mineral.2006. 48p. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Ambientais) - Universidade do Extremo Sul Catarinense,Criciúma.

FREITAS, V.S., RODRIGUES, R.A.F., GASPI, F.O.G. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.16, n.2, p.299-307, 2014.

FRESHNEY, R.I. Culture of animals cells: a manual of basic technique. Fifth edition. John Wiley e Sons. Inc, 2005.

FUENTES, D.R.; DA SILVA, R.F. Actividad antimicrobiana in vitro del extracto foliar de zabala. **Salus**, v.18, n.3, 2014.

GAO, B.; LU, Y.; QIN, F.; CHEN, P.; SHI, H.; CHARLES, D.; YU, L. Differentiating Organic from Conventional Peppermints Using Chromatographic and Flow Injection Mass Spectrometric (FIMS) Fingerprints. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 60, p. 11987 – 11994, 2012.

GASPARETTO, J.C.; CAMPOS F.R.; BUDEL, J. PONTAROLO, R. *Mikania glomerata* Spreng. e *M. laevigata* Sch. Bip. ex Baker, Asteraceae: estudos agrônômicos, genéticos, morfoanatômicos, químicos, farmacológicos, toxicológicos e uso nos programas de fitoterapia do Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.20, n.4, p. 627-640, 2010.

GASTARETTO, J.C.; PONTAROLO, R.; FRANCISCO, T.M.G.; CAMPOS, F.R. *Mikania glomerata* and *M. laevigata*: Clinical and Toxicological Advances. In: Toxicity and Drug Testing. 2012, p.298-320. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/toxicity-and-drug-testing>. Acesso em junho de 2017.

GOBERT, V.; MOJA, S.; COLSON, M. and TABERLET, P. Hybridization in the section *Mentha* (Lamiaceae) inferred from AFLP markers. **Am. J. Bot.**, v. 89, n.12, p 2017-2023, 2002.

GOERG, K.J. & SPILKER T.H. Effect of peppermint oil and caraway oil on gastrointestinal motility in healthy volunteers: a pharmacodynamic study using simultaneous determination of gastric and gall-bladder emptying and oro-caecal transit time. **Alimentary Pharmacological & Therapeutics.**, v.17, 2003.

GOMES, J.C.; SILVA, F. Análise da eficácia do óleo de hortelã-pimenta na síndrome do intestino irritável: revisão baseada em evidência. **Rev Bras Med Fam.** ,v.8,n.27, p. 121-6, 2013.

GONÇALVES, D. C. et al. Detection of metallo-beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalized patients in Goiânia, state of Goiás. **Rev Soc Bras Med**, v. 42, n. 4, p. 411-4, 2009.

GONÇALVES, J.C., ALVES, A.D.E. M., DE ARAÚJO, A.E., CRUZ, J.S., ARAÚJO D.A. Distinct effects of carvone analogues on the isolated nerve of rats. **European Journal of Pharmacology**. 645, 108-11, 2010.

GONÇALVES, et al. Avaliação do uso de extratos vegetais para controle da hemoncosse em ovinos naturalmente infectados. **Rev. Ambient. Água**, v. 12 n. 2, 2017.

GONÇALVES, N.M.T.; GERENUTTI, M.; ALMEIDA, C.D.S.; DUARTE, M.M.; VILA, C. A tradição popular como ferramenta para a implantação da fitoterapia no município de Volta Redonda-RJ. **Rev. Bras. Farm.**, v. 92, n.4, p:346-351. 2011.

GOUDARZI, M.; FAZELI, M.; AZAD, M.; SEYEDJAVADI, S. S.; MOUSAVI, R. *Aloe vera* Gel: Effective Therapeutic Agent against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Recovered from Burn Wound Infections. **Chemotherapy Research and Practice**, v. 22, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525459/>>. Acesso em 28/11/2017.

GRAÇA, C. Determinação da toxicidade pré-clínica do xarope de Guaco (*Mikania laevigata* Sch. Bip. ex Baker) em roedores. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná-Curitiba. 2004.155p.

GUEDON, D. J., PASQUIER, B. P. Analysis and distribution of flavonoid glycosides and rosmarinic acid in 40 *Mentha piperita* clones. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 42, p. 679 – 684, 1994.

GUERRA, F.Q.S.; MENDES, J.M.M.; OLIVEIRA, W.A.; RODRIGUES, L.A.S.; SANTOS, B.H.C.; LIMA, E.O. Atividade antibacteriana de óleos essenciais de especiarias sobre cepas de *Acinetobacter* spp. Multidroga resistente. **Revista de biologia e farmácia**, v.7, n.1, 2012.

GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M.T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, 667-679, 2010.

GULLO, F.P.; SARDI, J.C.O.; DOS SANTOS V.A.; SANGALLI-LEITE, F.; PITANGUI, N.S.; ROSSI, S.A.; DE PAULA E SILVA, A.C.; SOARES, L.A.; SILVA, J.F.; et al. Antifungal activity of maytenin and pristimerin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2012.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Mol Aspects Med.**, v.2, n.1, p.1-93, 2006.

HABEEB. F.; SHAKIR. E.; BRADBURY. F.; Screening methods used to determine the antimicrobial properties of *Aloe vera* inner gel. **Methods**, v.42, p:315–320, 2007.

HADJMOHAMMADI, M.; KARIMIYAN, H.; SHARIFI, V. Hollow fibre-based liquid phase microextraction combined with high-performance liquid chromatography for the analysis of flavonoids in *Echinophora platyloba* DC. and *Mentha piperita*. **Food Chemistry**., v. 141, p. 731 – 735, 2013.

HAEFFNER,R; HECK, R. M; CEOLIN, T; JARDIM, V. M. R; BARBIERI, R. L. Plantas medicinais utilizadas para o alívio da dor pelos agricultores ecológicos do Sul do Brasil. **Rev. Eletr. Enf.**, v. 14, n.3, p.596-602, 2012.

HAMISHEHKAR, H., SHADMEHR, P., MAHMOODPOOR, A., MASHAYEKHI, S.O., ENTEZARI-MALEK, T. Antimicrobial susceptibility patterns among bacteria isolated from intensive care units of the largest teaching hospital at the northwest of Iran. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.52, n.3, 2016.

HAMMAN, J.H. Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. **Molecules**. v.13, n. 8, p. 1599-1616, 2008.

HARLEY, R. M. (1972). *Mentha*. In T. G. Tutin, V. H. Heywood et al. (Eds.), *Flora Europaea*, 3 (pp. 183- 186). Cambridge: Cambridge University Press.

HELFAND, W.H.; COWEN, D.L. Pharmacy-an illustrated history. New York: Harry N. Abrams, 1990.

HOLNIK, P.R.; HUSSEIN, A.A.; SOUZA, B.M.C.; COLDEBELLA, P.F.; SHIMABUKU Jr, R.S.; LEITE, N.K. Comparação do teor de taninos entre duas espécies de espinheira-santa (*Maytenus aquifolium* Mart. e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) cultivadas no Horto Medicinal do Refúgio Biológico Bela Vista - RBBV da Itaipu Binacional – Foz do Iguaçu, PR - Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.17, n.3, p.385-391, 2015.

HORII, A. K. D. Território guarani na tríplice fronteira: fragmentos que resistem no espaço tempo. **Revista Faz Ciências**, v.16, n.24, p. 121-141, 2014.

HOSTETTMANN, K.; MARSTON, A.; HOSTETTMANN, N. Preparative Chromatography Techniques. New York: Verlag Berlin Heidelberg, 1997.

HU, Y. XU, J.; HU, Q. Evaluation of antioxidant potential of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) extracts. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 51, p. 7788-91, 2003.

HUSEINI, H.F.; KIANBAKHT, S.; HAJIAGHAEI, R.; DABAGHIAN, F.H. Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of *Aloe vera* leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Planta Med**, v.78, p:311–316, 2012.

INOUE, T.; SUGIMOTO, Y.; MASUDA, H. AND KAMEI, C. Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L. **Biol. Pharm.**, v.25, n.2, p: 256-259. 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA (IBGE). Cidades. Foz do Iguaçu-PR. 2018. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php>> Acesso em abril de 2018.

INTERNATIONAL ORGANIZATION for STANDARDIZATION. ISO 10993-5. Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity, 2009. 24p.

ISCAN, G.; KIRIMER, N.; KURKCUOGLU, M.; BASER, K.H.C.; DEMIRCI, F. Antimicrobial screening of *Mentha piperita* essential oils. **J Agric Food Chem.**, v.50, n.14, p:3943-6, 2002.

ITAIPU BINACIONAL. Meio Ambiente. Disponível em: <<https://www.itaipu.gov.br/meioambiente/laboratorio-ambiental>>. Acesso em: 06 de maio de 2015.

ITAIPU BINACIONAL. SUS em Foz adota plantas medicinais de ITAIPU, 2008. Disponível em: <<https://www.itaipu.gov.br/sala-de-imprensa/noticia/sus-em-foz-adota-plantas-medicinais-itaipu>> Acesso em 10 de abril de 2017.

IWAMOTO, M., et al. Trends in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Pediatrics**, v.13, n.4, p.817-24, 2013.

JETTANACHEAWCHANKIT, S. et al. Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type 1 collagen; and wound healing. **Journal of Pharmacological Sciences**, v.109, p.525-31, 2009.

KADINE, L. Plataforma de boas práticas para o desenvolvimento sustentável. Projeto Plantas medicinais. Disponível em: <<http://www.boaspraticas.org.br/index.php/pt/areas-tematicas/agricultura/196-projeto-plantas-medicinais>>. Acesso em 10 de abril de 2017.

KAZIYAMA, V.M.; FERNANDES, M.J.B.; SIMONI, I.C. Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.14, n.3, p.522-528, 2012.

KAPP, K.; HAKALA, A. E.; ANNE ORAV, A.; POHJALA, L.; VUORELA, P.; PÜSSA, T.; VUORELA, H.; RAAL, A. Commercial peppermint (*Mentha × piperita* L.) teas: antichlamydial effect and polyphenolic composition. **Food Research International**. v. 53, n. 2, p. 758 – 766, 2013.

KEDIA, A., PRAKASH, B., MISHRA, P.K., CHANOTIYA, C.S., DUBEY, N.K. Antifungal, antiaflatoxigenic, and insecticidal efficacy of spearmint (*Mentha spicata* L.) essential oil. **International Biodeterioration & Biodegradation**. v.98, p:29-36, 2014.

KIM, D.H.; SHIN, E.K.; KIM, Y.H. LEE, B.W.; JUNHO, J.G.; PARQUE, J.H.; KIM, J.K. Suppression of inflammatory responses by celastrol, a quinone methide triterpenoid isolated from *Celastrus regelii*. **European Journal of Clinical Investigation**, v.39, n.9, p.819-827, 2009.

KIRKPATRIC, C.J.; MITTERMAYER, C. Theoretical and practical aspect os testing potencial biomaterials in vitro. **Journal Materials science: Materials in Medicine**, p:9-13, 1990.

KLUCZYNIK, C.E.N., et al. Perfil de sensibilidade de *Salmonella* sp. de ambiente aquático a antimicrobianos comerciais e a extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais. **RBAC**, v. 42, n.2, p.141-144, 2010.

KOHN, L.K.; QUEIROGA, C.L.; MARTINI, M.C.; BARATA, L.E.; PORTO, P.S.; SOUZA, L.; ARNS, C.W. In vitro antiviral activity of Brazilian plants (*Maytenus ilicifolia* and *Aniba rosaeodora*) against bovine herpesvirus type 5 and avian metapneumovirus. **Pharm Biol**. v.50, n.10, p:1269-75, 2012.

KOLLEF, M.H.; CHASTRE, J.; FAGON, J.Y.; FRANÇOIS, B.; NIEDERMAN, M.S.; RELLO J. et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. **Crit. Care Med.** v.42, p. 2178–87. 2014.

KOLIOPOULOS, G., PITAROKILI, D., KIOULOS, E., MICHAELAKIS, A., TZAKOU, O. Chemical composition and larvicidal evaluation of *Mentha*, *Salvia* and *Melissa* essential oils against the West Nile virus mosquito *Culex pipiens*. **Parasitol. Res.** v.107, p:327–335, 2010.

KUMAR, P.; MISHRA, S.; MALIK, A.; SATYA, S. Insecticidal properties of *Mentha species*: A review. **Ind. Crop. Prod.** v. 34, n.1, p. 802-817, 2011.

LAWLESS, J.; ALLAN, J. *Aloe vera*: Natural Wonder Cure. Thorsons Publishing Ltd; London: 2000. The clinical composition of *Aloe vera*. p. 161–171.

LAWRENCE, R.; TRIPATHI, P.; JEYAKUMAR, E. Isolation, Purification and Evaluation of Antibacterial Agents from *Aloe vera*. **Braz. J. Microbiol.**, v. 40, n. 4, p:906-915, 2009.

LEE, J. Caffeic acid derivatives in dried Lamiaceae and Echinacea purpurea products. **Journal of Functional Foods**, v.2, p. 158 – 162, 2010.

LEMES, R. S.; COSTA, G. C. S.; SILVA, D. C. S.; BECCENERI, A. B.; BICALHO, K. U.; MENDES SS, BOMFIM RR, JESUS HCR, ALVES P B, BLANK AF, ESTEVAM CS, ANTONIOLLI AR, THOMAZZI SM. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **J Ethnopharmacol**, v. 129, n.3, p:391-397. 2010.

LEV, E. Drugs held and sold by pharmacists of the Jewish community of medieval (11–14th centuries) Cairo according to lists of *materia medica* found at the Taylor–Schechter Genizah collection, Cambridge. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, n.2, p. 275–293, 2007.

LIMA, F.A.; DO BÚ, E.A.; SOARES, M.P.; ARAÚJO, C.R.F. A fitoterapia e sua inserção no contexto da atenção básica. **Revista saúde e ciência On line**, v.4, n.2, p: 120-128, 2015.

LIMA, G. R. de M.; MONTENEGRO, C. de A.; DE ALMEIDA, C. L.F.; DE ATHAYDE-FILHO, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BATISTA, L. M. Database survey of anti-inflammatory plants in South America: a review. **Int. J. Mol. Sci.**, **12**: 2692-2749, 2011.

LIMA, M.R.F.; XIMENES, C.P.A.; LUNA, J.S.; SANT’ANA, A.E.G. The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. **Rev Bras Farmacogn**, v. 16, n.3, p.300-306, 2006.

LIMA, O.G.; COELHO, J.S.B.; WEIGERT, E.; D'ALBUQUERQUE, I.L.; SOUZA, M.A.M. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. **Rev Inst Antibióticos**, v.9, p:17-25, 1969.

LINI, P. Políticas públicas na fronteira trinacional: o desafio ao pleno exercício da cidadania. *Revista Brasileira de Políticas Públicas*, v.4, n.1, 2014.

LIU, Y. B.; GAO, X.; DEEB, D.; BRIGOLIN, C.; ZHANG, Y.; SHAW, J.; PINDOLIA, K.; GAUTAM, S. Ubiquitin-proteasomal degradation of antiapoptotic survivin facilitates induction of apoptosis in prostate cancer cells by pristimerin. *International Journal of Oncology*, v.45, n.4, p. 1735-1741, 2014.

LOPES, M.A.; NOGUEIRA, I.S.; OBICI, S.; ALBIERO, A.L.M. Estudo das plantas medicinais, utilizadas pelos pacientes atendidos no programa “Estratégia saúde da família” em Maringá/PR/Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.17, n.4, supl. I, p.702-706, 2015.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2.ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. 544p.

LUBBE, A.; VERPOORTE, R. Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials, **Ind. Crops Prod**, v.34, p.785–801, 2011.

LUZ, M.T. Cultura Contemporânea e Medicinas Alternativas: Novos Paradigmas em Saúde no Fim do Século XX. **PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva**, v.15 (Suplemento), p:145-176, 2005.

LUZ, M.T. Natural, racional, social: razão médica e racionalidade científica moderna. 3ed. São Paulo: hucitec, 2012.

LV, J.; HUANG, H.; YUA, L.; WHENT, M.; NIU, Y.; SHI, H.; WANG, T. T. Y.; LUTHRIA, D.; CHARLES, D.; YU, L. L. Phenolic composition and nutraceutical properties of organic and conventional cinnamon and peppermint. **Food Chemistry**, v. 132, p. 1442 – 1450, 2012.

LYCZAK. J.B.; CANNON, C.L.; PIER, G.B. Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. **Microbes Infect**.v.2, n.9, p. 1051–1060, 2000.

MACAUBAS, C.I.P.; OLIVEIRA, M.G.M.; FORMIGONE, M. L.O.; SILVEIRA FILHO, N.G.; CARLINI, E.A. Estudo da eventual ação antiúlcera gástrica do bálsamo (*Sedumsp*), folha-da-fortuna (*Bryofillumcalycinum*), couve (*Brassicaoleraceae*) e da espinheira-santa (*Maytenusilicifolia*) em ratos. Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras: *Maytenus ilicifolia* (espinheirasanta) e outras. Brasília: Central de Medicamentos. 1988; 5-20.

MACHADO, L. O., et al. Bases de uma política Integrada de Desenvolvimento Regional para a Faixa de Fronteira. 1ª ed. Brasília, DF: Ministério da Integração Nacional, v.1, p.450, 2005.

MAGALHÃES, P.M.. Agrotecnologia para o cultivo da espinheira santa. artigo completo. CPQBA-UNICAMP, [on line]. 2004Disponível na Internet via URL: <<http://www.cpqba.unicamp.br/plmed/artigos/agroespsant.htm>>. Acesso em 22 de agosto de 2017.

MAGALHÃES, C.G.; FERRARI, F.C.; GUIMARÃES, D.A.S.; SILVA, G.D.F.; DUARTE, L.P.; FIGUEIREDO, R.C.; FILHO, S.A.V. *Maytenus salicifolia*: triterpenes isolated from stems and antioxidant property of extracts from aerial parts. **Rev. Bras. Farmacognosia**, v.21: 415-419, 2011.

MAHARJAN HR.,; NAMPOOTHIRI, P.L. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: A systematic review. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 5, p: 21–26, 2015.

MAIORANO, V.A.; MARCUSSI, S.; DAHER, M.A.; OLIVEIRA, C.Z.; COUTO, L.B.; GOMES, O.A.; FRANCA, S.C.; SOARES, A.M.; PEREIRA, P.S. Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*. **J Ethnopharmacol**. v.102, p.364-370. 2005.

MARQUES, L. C.; VIGO, C. L. S. Preparação e Padronização de Extratos Vegetais. In: LEITE, J. P. V. Fitoterapia: bases científicas e tecnológicas. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. Cap. 7, p. 169-204.

MARQUES, L.A.M.; VALE, F.V.V.R.D.; NOGUEIRA, V.A.D.S.; MIALHE, F.L.; SILVA, L.C. Atenção farmacêutica e práticas integrativas e complementares no SUS: conhecimento e aceitação por parte da população São Joanense. **Physis**, v. 21, n.2, p:663-674, 2011.

MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M.; CASTELLANI, D.C.; DIAS, J.E. Plantas medicinais. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2000.220p.

MARTINS, M. J. Uso da babosa (*Aloe vera*) na reparação de feridas abertas provocadas cirurgicamente em cães. 2010. 56 f. Trabalho de conclusão de curso - Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2010.

MATOS, B.M.; KOMIYAMA, E.Y.; BALDUCCI, I.; KOGA-ITO, C.Y. Atividade antifúngica do extrato alcoólico de *Mentha piperita* sobre *Candida albicans* e *C. tropicalis*. **Rev odontol UNESP (Online)**, v.38, n.4, 2009.

MATOS, F.J.A. **Farmácias vivas**: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 3.ed. Fortaleza: EUFC, 1998. 219p.

MATSUDA, A.H. Fitoterápicos: complementos nutricionais ou medicamentos? In: Torres EAFS, organizador. Alimentos do milênio: a importância dos transgênicos, funcionais e fitoterápicos para a saúde. Signus. p. 31-41. 2002.

MCKAY, D.L.; BLUMBERG, J.B. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). **Phytotherapy Research**, v.20, p.619-633, 2006.

MEIRELES, M. A. A. Supercritical extraction from solid: process design data (2001– 2003). *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, v.7, p.321–330, 2003.

MELO, S.F.; SOARES, S.F.; COSTA, R.F.; SILVA, C.R.; OLIVEIRA, M.B.N.; BEZERRA, R.J.A.C.; ARAÚJO, A.C.; FILHO, N.B. Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extrates against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. **Mult. Res.**, v.496, p.33-38, 2001.

MENDES, B.G.; MACHADO, M.J.; FALKENBERG, M. Triagem de glicolipídios em plantas medicinais. **Rev Bras Farmacogn**, 16:568-575. 2006.

MENDES, L.P.M., et al. Atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de *Peperomia pellucida* e *Portulaca pilosa*. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, v. 32, n. 1, p. 121-125, 2011.

MENEZES, M.C. et al. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de extratos de plantas brasileiras sobre bactérias isoladas da cavidade oral de cães. **Revista Universidade Rural**, v.24, p.141-144, 2004.

MENEZES, T.O.A.; ALVES, A.C.B.A.; VIEIRA, J.M.S.; MENEZES, S.A.F.; ALVES, B.P.; MENDONDONÇA, L.C.V. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 3, p. 184-91, 2009.

MIRANDA, J.A.L.; ROCHA, J.A.; ARAÚJO, K.M.; QUELEMES, P.V.; MAYO, S.J., ANDRADE, I.M. Atividade antibacteriana de extratos de folhas de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae). **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.17, n.4, supl. III, p:1142-1149, 2015.

MIRANDA, M. L. D.; DINIZ, V. S. S.; CAZAL, C. M. Óleos Essenciais dos Frutos e Folhas de *Kielmeyera coriacea*: Atividade Antitumoral e Estudo Químico. **Rev. Virtual Quim.**, v.9, n.3, p:1245-1257, 2017.

MONACO, M. *et al.* Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. **Euro Surveill**, v.19 n.42, p.14-18, 2014.

MORAES, M.E.A.; SANTANA, G.S.M. Aroeira-do-sertão: um candidato promissor para o tratamento de úlceras gástricas. **Funcap**, v. 3, p. 5-6, 2001.

MORETI, D.L.C.; LEANDRO, L.F.; DA SILVA MORAES, T.; MOREIRA, M.R.; SOLA VENEZIANI, R.C.; AMBROSIO, S.R.; GOMES, B.P.; MARTINS, C.H.G. *Mikaniaglomeratasprengel* extract and its major compound ent-kaurenoic acid display activity against bacteria present in endodontic infections. **Anaerobe**.v.47, p: 201-208. 2017.

MOTAMEDI, H.; DARABPOUR, E.; GHOLIPOUR, M.; SEYYED NEJAD, S.M. In vitro assay for the anti-Brucella activity of medicinal plants against tetracycline-resistant *Brucella melitensis*. J. Zhejiang. **Univ. Sci. B**. v.11, n.7, p.506-11, 2010.

MOURA, J.P.; PIMENTA, F.C.; HAYASHIDA, M.; CRUZ, E.D.; CANINI, S.R.M.; GIR, E. Colonization of nursing professionals by *Staphylococcus aureus*. **Rev Lat Am Enfermagem**, v.19, n.2, p.325–31. 2011.

MOURA, R.S. et al. Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.54, n.2, p.249-56, 2002.

MUHAISEN, H.M.; AB-MOUS, MM.; DDEEB, F.A.; RTEMI, A.A.; TABA, O.M.; PARVEEN, M. Antimicrobial agents from selected medicinal plants in libya. **Chin J Integr Med**. v.22, n.3. p.177-184. 2015.

MULYANINGSIH, S.; SPORER, F.; REICHLING, J.; WINK, M. Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. **Pharm. Biol.**, v. 49, n. 9, p. 893-9, 2011.

MURRAY, P.R., ROSENTHAL, K.S., PFALLER, M.A. Microbiologia Médica. 8ed. Rio de Janeiro. Ed. Elvevier, 2016.

NAIR, B. Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. **Int J Toxicol**, v.20, Suppl 3, p:61-73, 2001.

NAPIMOGA, M.; YATSUDA, R. Scientific evidence for *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata* as a pharmacological tool. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, p: 809–820, 2010.

NARASIMHAN, M.K.; PAVITHRA, S.K.; KRISHNAN, V.; CHANDRASEKARAN M. In vitro Analysis of Antioxidant, Antimicrobial and Antiproliferative Activity of *Enteromorpha antenna*, *Enteromorpha linza* and *Gracilaria corticata* Extracts. **JundishapurJ Nat Pharm Prod.**,v.8, n.4, p:151–9, 2013.

NASCIMENTO, M.S., et al. Characterisation of isoeleutherine in aqueous extract of *Eleutherine plicata* herb, iridaceae, active against *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* *in-vitro*. **IJPSR**, v. 3, n. 4, p. 1096-1100, 2012.

NASERI, M. K. G.; NASERI, Z. G.; MOHAMMADIAN, M.; BIRGANI, M. O. Ileal relaxation induced by *Mentha longifolia* (L.) leaf extract in rat. Pak. **J. Biol. Sci.**, v.11, n.12, p:1594-1599. 2008.

NCCLS. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Sixth Edition. NCCLS document M7-A6. Wayne, Pennsylvania: NCCLS; 2011.

NEGRI, M. L. S.; POSSAMAI, J. C.; NAKASHIMA, T. Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa-*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., secas em diferentes temperaturas. **Rev. Bras. Farmacognosia**, 19: 553-556, 2009.

NEJATZADEH-BARANDOZI, F. Antibacterial activities and antioxidant capacity of *Aloe vera*. **Org Med Chem Lett.**, v. 3, n.5, p:1-8, 2013.

NELICKAPPILLY, S. Ciência, religião e ética: os fundamentos éticos religiosos da ciência médica indiana. **Acta bioethic.**, v.16, n.1, p.31-39. 2010.

NEVES, P. R.; MAMIZUKA, E.M.; LEVY, C.E.; LINCOPAN, N. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 47, n. 4, p. 409-420, 2011.

NOSTRO, A.; PAPALIA, T.; Antimicrobial Activity of Carvacrol: Current Progress and Future Prospectives. Recent Pat. Antiinfect. **Drug Discov.**, v.7, n.1, p.28-35. 2012.

NOWROOZI, J.; MOTAVAZE, K.; ALARAHIMI, T. Staphylococcus aureus resistance to pine oil Iranian **Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine**. v.18, n.60, p 7-13, 2013.

NÚÑEZ, M. J.; LÓPEZ, M. R.; JIMÉNEZ, I. A.; MOUJIR, L. M.; RAVELO, A. G.; BAZZOCCHI, I. L. First examples of tetracyclic triterpenoids with a D:B-friedobaccharane skeleton. A tentative biosynthetic route. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 7367-7370, 2004

NYCHAS, G.J.E. Natural antimicrobial from plants. In: GOULD, G.W. (Ed.) New methods of food preservation. Londres: Blackie Academic e professional, p.59-87. 1995.

OGAVA, S.E.N.; PINTO, M.T.C.; KIKUCHI, T.; MENEGUETI, V.A.F.; MARTINS, D.B.C.; COELHO, S.A.D.; MARQUES, M.J.N.J.; VIRMOND, J.C.S.; MONTESCHIO, P.;

D'AQUINO, M.; MARQUES, L.C. Implantação do programa de fitoterapia "Verde Vida" na secretaria de saúde de Maringá (2000-2003). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 13, supl., p. 58-62, 2003.

OKOH, O.O.; SADIMENKO, A.P.; AFOLAYAN, A.J. Comparative evaluation of the antibacterial activities of the essential oils of *Rosmarinus officinalis* L. obtained by hydrodistillation and solvent free microwave extraction methods. **Food Chem.**, v.120, p.308-312. 2010.

OLAECHEA, P.M., INSAUSTI, J., BLANCO, A., LUQUE, P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. **Medicina Intensiva**, v.34, n.4, p.256-267. 2010.

OLIVEIRA, A.C.; PAULA, A.O.; IQUIAPAZA, R.; GAMA, C.S. Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva. **Revista de Epidemiologia e controle de Infecção**, v. 7, n. 2, 2017.

OLIVEIRA, D.F.; PEREIRA, A.C.; FIGUEIREDO, H.C.P.; CARVALHO, D.A.; SILVA, G.; NUNES, A.S.; ALVES, D.S.; CARVALHO, H.W.P.; 2007. Antibacterial activity of plants extracts from Brazilian southeast region. **Fitoterapia**, v.78, p.142-145, 2007.

OLIVEIRA, E. T. Micropropagação e Acompanhamento Bioquímico, Fisiológico e Nutricional da babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. f) cultivada extra vitro em doses de nitrogênio. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós Graduação em Ciências. Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2007.

OLIVEIRA, F.; SAITO, M.L.; GARCIA, L.O. Morfologia externa das partes aéreas e anatomia foliar das espécies brasileiras de *Mikania willdenow* secção *Globosea* Robinson – visão farmacológica. **Lecta** – USF. 1994, v.12, n.1, p:23-65.

OLIVEIRA, H.B. Estudo etnofarmacológico de plantas medicinais em rosário da limeira-mg.2009. 99f. (dissertação-mestrado). Programa de fitotecnia. Universidade federal de viçosa. Disponível em:<<http://locus.ufv.br/handle/123456789/4478>>. Acesso em 29/11/17.

OLIVEIRA, R. A. et al. Constituintes voláteis de *Mentha pulegium* L. e *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.13, n.2, p.165-169, 2011.

OLIVEIRA, R. B., GODOY, S. A. P., COSTA, F. B. Plantas tóxicas: conhecimento e prevenção de acidentes. Ribeirão Preto – SP: Editora Holos, p.64. 2003.

OLIVEIRA, R. S.; CUNHA, S. C.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Braz. J. Pharmacogn.**, v. 19, n. 2, p:650-659, 2009.

OPAS. Organização Pan Americana: Principais Plantas Medicinais. 2017a. Disponível em: <http://www.opas.org.br/principais-plantas-medicinais>. Acesso em 01/12/2017.

OPAS. Organização Pan Americana: Principais Plantas Medicinais. 2017b. Disponível em: <http://www.opas.org.br/principais-plantas-medicinais>. Acesso em 01/12/2017.

OPAS. Organização Pan Americana: Principais Plantas Medicinais. 2017c. Disponível em: <http://www.opas.org.br/principais-plantas-medicinais>. Acesso em 01/12/2017.

OPAS. Organização Pan Americana: Principais Plantas Medicinais. 2017d. Disponível em: <http://www.opas.org.br/principais-plantas-medicinais>. Acesso em 01/12/2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Estratégia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Genebra 2005. 67p. <Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/trm_strat_spam.pdf>. Acesso em maio 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. " *Background information for reviewing the Traditional Medicine Cabinet Paper.*" WHO/EDM/HQ.1998.

ORHAN, I. E.; OZCELIK, B.; KARTAL, M.; KAN, Y. Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil components. Turk. **J. Biol.**,v.36, p:239-246. 2012.

OSTROSKY, E.A.; MIZUMOTO, M.K.; LIMA, M. E. L.; KANEKO, T. M.; NISHIKAWA, S.O.; FREITAS, B.R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.2, p:301-307, 2008.

PADUCH, R.; SZERSZEŃ, M. K.; TRYTEK, M.; FIEDUREK, J. Terpenes: substances useful in human healthcare. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, v. 55, n. 5, Oct. 2007.

PALLERONI, N. J. The *pseudomonas* story. **Environmental Microbiology**, Oxford, v. 12, n. 6, p. 1377- 1383, 2010.

PANDEY R.; MISHRA A. Antibacterial activities of crude extract of *Aloe barbadensis* to clinically isolated bacterial pathogens. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v.160, p:1356–1361, 2010.

PARENTE, L. M. L.; CARNEIRO, L. M.; TRESVENZOL, L. M. F.; GARDIN, N. E. Aloe vera: características botânicas, fitoquímicas e terapêuticas. **Arte Méd Ampl.**, v. 33, n.4, p.160-4, 2013.

PARENTE, L. M. L.; CARNEIRO, L. M.; TRESVENZOL, L. M. F.; GARDIN, N. E. *Aloe vera*: características botânicas, fitoquímicas e terapêuticas. **Arte Méd Ampl.**, v. 33, n.4, p.160-4, 2013.

PEDROSO, A.P.D.; SANTOS, S.C.; STEIL, A.A.; DESCHAMPS, F.; BARISON, A.; CAMPOS, F.; BIAVATTI, M.W. Isolation of syringaldehyde from *Mikania laevigata* medicinal extract and its influence on the fatty acid profile of mice. **Rev Bras Farmacogn**, v.18, p: 63-69, 2008.

PEDROTE, P.M.; BOUTS, D.M. D.; ALVIANO, C.; ALVIANO, D.; MIGUEL, M. A. L.; FIALHO, E. Avaliação in vitro do espectro de ação antimicrobiano de cultivares de soja amarela germinada (*Glicene Max*). **Nutrire**, v.36, supl. (11º congresso nacional da SBAN), p. 262-262, 2011.

PEIXOTO, M. S. Obtenção, caracterização e avaliação toxicológica de extrato seco padronizado à base de *Bauhinia forficata* Link. Recife: 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco.

PEÑA C, CABOT G, GOMEZ-ZORRILLA S *et al*. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. **Clin. Infect. Dis.** v.60, n.4, p:539–548, 2015.

PEREIRA, A.C. Purificação e Caracterização de Antibacterianos de Plantas do Município de Lavras [Dissertação de mestrado]. Lavras - MG: Universidade Federal de Lavras; 2006.

PEREIRA, A.L.; PITA, J.R. Alexander Fleming (1881-1955). Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945). Revista da faculdade de letras HISTÓRIA, Porto, III série, vol. 6, 2005, pp. 129-151. Disponível em: <<http://ler.letras.up.pt/uploads/ficheiros/3379.pdf>> Acesso em: 29/11/2017.

PEREIRA, N. A. *et al*. Triaga brasílica: renewed interest in a seventeenth century panacea. **Toxicon**, v. 34, n. 5, p 511-516, 1996.

PEREIRA, R. D.; VELOSO, J. A. F.; MOTA, H. F.; MOTA, B. C. F.; FREITAS, R. F.; ROYO, V. A. Estudo *in vitro* da atividade antifúngica do extrato de guaco (*Mikania glomerata*) contra *Candida albicans*. Conexão ci.: r. cient. UNIFOR-MG, Formiga, v. 9, n. 1, p. 31-38, jan./jun. 2014. Disponível em: <<file:///C:/Users/Admin/Downloads/231-Texto%20do%20artigo-1075-1-10-20150902.pdf>>. Acesso em: 30/10/2017.

PERES, L.E.P. Metabolismo secundário. Piracicaba: ESALQ/USP, 2004.10p.

PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; NEVEU, V.; VOS, F.; SCALBERT, A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. **European Journal of Clinical Nutrition**. v. 64, p. S112 – S120, 2010.

PESSINI, G.L. et. al. Avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica de extratos de plantas utilizados na medicina popular. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.13, p:21-4, 2003.

PESSUTO, M.B.; COSTA, I.C.; SOUZA, A.B.; NICOLI, F.M.; DE MELLO, J.C.P. Atividade antioxidante de extratos e taninos condensados das folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. **Quim. Nova**, 32: 412-416, 2009.

PETRY, K.; ROMAN, W. A. J. Viabilidade de implantação de fitoterápicos e plantas medicinais no Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Três Passos/RS. **Rev. Bras. Farm.** 93 (1): 60 – 67, 2012.

PINELO, M.; RUBILAR, M.; SINEIRO, J.; NÚÑEZ, J. Extraction of antioxidant phenolics from almond hulls (*Prunus amygdalus*) and pine sawdust (*Pinus pinaster*). **Food Chemistry**, v.85, p.267-273, 2004.

PINTO, A. C. *et al.* Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química nova**, v. 25, supl. 1, p. 45-61, 2002.

POLETTO, R.; WELTER, S. C. A Matéria Medica missioneira do Ir. Pedro Montenegro (1710): um estudo sobre as virtudes das plantas medicinais nativas americanas. **Revista do Historiador**, v. 4, n. 4, p. 96-116, 2011.

POLLACK, M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell D. Benneths J e Dolin R. Principles and Prattice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York, 2000; 2310p

PONTES FILHO, Almir. O direito indígena dos Guaranis na área da Tríplice fronteira: Brasil-Paraguai-Argentina. **Cadernos da Escola de Direito e Relações Internacionais**, v.1, n.15, p. 228-257, 2011.

PORFÍRIO, Z.; MELO FILHO, G.C.; ALVINO, V.; LIMA, M.R.F.; SANT'ANA, A.E.G. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de *Lafoensia pacari* A. St.-Hil., *Lythraceae*, frente a bactérias multirresistentes de origem hospitalar. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 19, n. 3, p. 785-89, 2009.

POTRON, A., POIREL, L., AND NORDMANN, P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. **Int. J. Antimicrob.**, v.45, p:568–585, 2015.

PRAMILA, D. M.; XAVIER, R.; MARIMUTHU, K.; KATHIRESAN, S.; KHOO, M. L.; SENTHILKUMAR, M.; SATHYA, K.; SREERAMANAN, S. Phytochemical analysis and antimicrobial potential of methanolic leaf extract of peppermint (*Mentha piperita*: Lamiaceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v.6, n.2, p: 331-335, 2012.

PRASANTHI, D. LAKSHMI, P. K. Terpenes: Effect of lipophilicity in enhancing transdermal delivery of alfuzosin hydrochloride. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**.v.3, n.4, p:216–223, 2012.

PULIPATI, S.; KOUSHIK, O.S.; SRINIVASA, P.B. Phytochemical Analysis and Antibacterial Efficacy of *Mentha piperita* (L) Ethanolic Leaf Extract against Clinical Isolates of Uropathogens.**British Microbiology Research Journal**, v. 13, n.6, p: 1-5, 2016.

RAFII, F.; SHAHVERDI, A.R. Comparison of essential oils from three plants for enhancement of antimicrobial activity of nitrofurantoin against enterobacteria. **Chemotherapy**, v.53, n.1, p:21-5, 2007.

RAMOS, A. P.; PIMENTEL, L. C. Ação da Babosa no reparo tecidual ecicatrização. **Brazilian Journal of Health**, v. 2, n. 1, p. 40-48, 2011.

RAMOS, R.S.; RODRIGUES, A.B.L.; FARIAS, A.L.F.; SIMÕES, R.C.; PINHEIRO, M.T.; FERREIRA, R.M.A.; BARBOSA, L.M.C.; SOUTO, R.N.P.; FERNANDES, J.B.; SANTOS, L.S.; ALMEIDA, S.S.M.S. Chemical Composition and *In Vitro* Antioxidant, Cytotoxic, Antimicrobial, and Larvicidal Activities of the Essential Oil of *Mentha piperita* L. (Lamiaceae). The Scientific World Journal v. 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1155/2017/4927214>>. Acesso em: 01/12/17.

RIBEIRO, C.M.; SOUZA, G.S.; RIBEIRO, T.A.C.; VIEIRA, A.B.R.; MENDONÇA, C.L.V.; BARBOSA, W.L.R., VIEIRA, J.M.S. Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas utilizadas na medicina popular da Amazônia. **Infarma**, v. 21, n. (1/2), p:45-49, 2009.

RIBEIRO, Sarah Iurkiv Gomes Tibes. Os Guarani no Oeste do Paraná: espacialidade e resistência. **Revista Espaço Plural– Movimentos Sociais**, Marechal Cândido. Rondon, v.6, n.13, p.27-30, 2005.

RIBÉREAU-GAYON P. Les composés phénoliques des végétaux. Paris: Dunod; 1968.

RITTER, M.R.; MIOTTO, S.T.S. Taxonomia de Mikania Willd. (Asteraceae) no Rio Grande do Sul, Brasil. **Hoehnea**, v.32, p.309-359. 2005.

ROBINSON, M.M., ZHANG, X. The world medicines situation 2011 traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: World Health Organization. 2011.

ROCHA, D.P.R.; PINTO, G.F.P.; RUGGIERO, R.; OLIVEIRA, C.A.; GUERRA, W.; FONTES, A.P.S.; TAVARES, T.T.; MARZANO, I.M.; MAIS, C.P. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana *. **Química Nova**, v. 34, n. 1, p.111-118, 2011.

ROCHA, S.M.M.; ALMEIDA, M.C.P.D.E. O processo de trabalho da enfermagem em saúde coletiva e a interdisciplinaridade. **Rev.latino-am.enfermagem**, v. 8, n. 6, p. 96-101, 2000.

RODRÍGUEZ, A.P.V., et al.Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. **Rev Panam Salud Publica**, v.30, n.6. 2011.

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.;BÉRIA, J.U.Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.1, p:311-318, 2011.

RUIZ, E.D.C.; SALINAS, G.M.M.; CRUZ, V.M.T.; GONZÁLEZ, M.A.N. et al. Actividad antimicrobiana del extracto proteico de hojas de *Aloe vera*. **Rev Mex Cienc Farm**, v. 46, n.1, 2015.

RUPPELT, B.M. et al. Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom. I. Analgesic and anti-inflammatory activity. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.86, n.2, p.203-5,1991.

SÁ, D.S.; RIBEIRO, G.E.; RUFINO, L.R.A.; OLIVEIRA, N.M.S.; FIORINI, J.E. Atividade Antimicrobiana da *Uncaria Tomentosa* (Willd) D. C. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**. v.35, n.1, 2014.

SÁ, I. M.; ELISABETSKY, A. N. E. Medical knowledge exchanges between Brazil and Portugal: An ethnopharmacological perspective. **Journal of Ethnopharmacology**. n. 142, n.3, p. 762–768, 2012.

SÁ, R.C.S.; LEITE, M.N.; PETERS, V.M.; GUERRA, M.D.O.; ALMEIDA, R.N.D. Absence of mutagenic effect of *Mikania glomerata* hydroalcoholic extract on adult wistar rats in vivo. **Braz arch biol technol.**, v.49, n.4, p:599-604, 2006.

SACCÙ, D.; BOGONI, P.; PROCIDA, G. Aloe exudate: characterization by reversed phase HPLC and headspace GC-MS. **J Agric Food Chem.**, v. 49, n.10,p. 4526-30, 2001.

SAFORCADA, E. Perspectiva ecológico-sistémica de La salud. In: Saforcada E, Sarriera JC, organizadores. Enfoques conceptuales y técnicos em psicología comunitaria. Buenos Aires: **Paidós**; 2008. p. 49-74

SALGADO, H.R.N.; RONCARI, A.F.F.; MOREIRA, R.R.D. Antidiarrhoeal effects of *Mikania glomerata* Sprengel (Asteraceae) leaf extract in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.3, p.205-8. 2005.

SALEHI, B.; KUMAR, N.V.A.; SENER, B.; SHARIFI-RAD, M.; KILIÇ, M.; MAHADY, G.B.; VLAISAVLJEVIC, S.; IRITI, M.; KOBARFARD, F.; SETZER, W.N.; AYATOLLAHI, S.A.; ATA, A.; SHARIFI-RAD, J. Medicinal plants used in the treatment of human immunodeficiency virus. **Int j Mol Sci.**, v.14, n.10. 2018.

SAMBER, N.; KHAN, A.; VARMA, A.; MANZOOR, N. Synergistic anti-candidal activity and mode of action of *Mentha piperita* essential oil and its major components. **Pharm Biol.**, v.53, n.10, p:1496-1504. 2015.

SANNOMIYA, M.; VILLEGAS, W.; RASTRELLI, L.; PIZZA, C. A flavonoid glycoside from *Maytenus ilicifolia*. **Phytochemistry**, v.49, n.1, p.237-39, 1998.

SANTOS, R.L. et al. Análise sobre a Fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 13, n. 4. 2011.

SANTOS, R.L.; GUIMARAES, G.P.; NOBRE, M.S.C.; PORTELA, A.S. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.13, n.4, p.486-491, 2011.

SANTOS, S.C. Caracterização cromatográfica de extratos medicinais de guaco: *Mikania laevigata* SchulyzBip. ex Baker e *M. glomerata* Sprengel e ação de *M. laevigata* na inflamação alérgica pulmonar. 2005. 93p.Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí.

SANTOS, S.C.; MELLO, J.C.P. Taninos. In: Simões CMO, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 2ª ed. Florianópolis: Ed. da UFSC.2004; 29p.

SANTOS, V. A. F. F. M. ; REGASINI, L. O. ; NOGUEIRA, C. R. ; PASSERINI, G D ; MARTINEZ, I. ; BOLZANI, V. S. ; GRAMINHA, M. A. S. ; CICARELLI, R. M. B. ; FURLAN, M. . Antiprotozoal Sesquiterpene Pyridine Alkaloids from *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 75, p:991-995, 2012a.

SANTOS, V.A.; REGASINI, L.O.; NOGUEIRA, C.R.; PASSERINI, G.D.; MARTINEZ, I.; BOLZANI, V.S.; GRAMINHA, M.A.; CICARELLI, R.M.; FURLAN, M. Antiprotozoal sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus ilicifolia*. **J Nat Prod**, v.5, n.5, p:991-5, 2012b.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades

farmacológicas. Revista Brasileira de Farmacognosia **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.19, n.2B, p: 650-659, 2009.

SCHAECHTER, M.; ENGLEBERG, N.C.; EISENSTEIN, B.I.; MEDOFF, G. Mecanismos das doenças infecciosas. 3ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2009.

SCHANEBERG, B.T.; GREEN, D.K.; SNEDEN, A.T. Dihydroagarofuran Sesquiterpen Alkaloids from *Mautenus putterlickoide*. **J. Nat. Prod.**, v.64, n.5, p:624-625, 2001.

SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M.O. et al. (Ed.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Ed.UFSC, 2003.

SCHENKEL, E.P. Cuidado com os medicamentos. as plantas medicinais, os chás e os fitoterápicos. Porto Alegre: Saga, deluzzata; 1995.

SHAHZAD M, N.; AHMED, N. Effectiveness of *Aloe vera* gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. **J Pak Med Assoc.**, v.63, p:225-230, 2013.

SHAIKH, S.; YAACOB, H. B.; end RAHIM, Z. H. A. Prospective role in treatment of major illnesses and potential benefits as a safe insecticide and natural food preservative of mint (*Mentha spp.*): a review. **Asian J. Biomed. Pharm. Sci.**, v. 4, n.35, p:1-12, 2014.

SHILPAKALA, S.R.; PRATHIBA, J.; MALATHI, R. Susceptibilities of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* to *Aloe barbadensis*. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.13, 2009.

SHIROTA, O.; SEKITA, S.; SATAKE, M.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; ITOKAWA, H. Two cangorosin A type triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. **Chemical Pharmacological**, v. 52, n. 9, p. 1148-1150, 2004a.

SIKKEMA, J.; DE BONT, J.A.M.; POOLMAN, B. Mechanism of membrane toxicity of hydrocarbons. **Microbiol. Rev.**, v.59, n.2, p:201-222, 1995.

SIKKEMA, J.; DE BONT, J.A.M.; POOLMAN, B. Mechanism of membrane toxicity of hydrocarbons. **Microbiol. Rev.**, v.59, p.201-222.

SILVA, A.R. Tudo sobre aromaterapia. São Paulo: Roca. 1998, 624p.

SILVA, C.B.; SILVA, K.B.; OLIVEIRA, E.L.; SOARES, V.F. COSTA, J.G. SANTOS, A.F. A importância da ação antioxidante de óleos essenciais em benefício da saúde. **Diversitas Journal**, v.2, n.1, p:52-55, 2017.

SILVA, F et al. Avaliação do teor de óleo essencial de *Baccharis trimera* (Less.) DC. em diferentes embalagens durante o armazenamento. **Revista Brasileira Plantas Medicinais**, v.15, n.1, p:54-58, 2013.

SILVA, R. C. M.; SANTOS, M. E. P. (Org.). Cenários em Perspectiva: Diversidade na tríplice fronteira. Cascavel: EDUNIOESTE. 2011.

SILVA, R. Z.; RIOS, E. M.; SILVA, M. Z.; LEAL, L. F.; YUNES, R. A.; MIGUEL, O. G. & CECHINEL-FILHO, V. Investigação Fitoquímica e Avaliação da Atividade Antibacteriana da *Mikania lanuginosa*. **Visão acadêmica**, v.3, n2, p:59-64, 2002.

SILVEIRA, G.P.S.; FARUK, N.; GESSER, J.C.; SÁ, M.M.. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. *Química Nova*. v. 29, n. 4, p.844-855. 2006.

SILVEIRA, J.C. et al. Levantamento e análise de métodos de extração de óleos essenciais. **Enciclopédia Biosfera**, v.8, n.15, p.2038-2052, 2012.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: Da planta ao medicamento. 6. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Universidade/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ Da Universidade Federal de Santa Catarina. 2010, 1102 p.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R.(Orgs). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. 1104p.

SIQUEIRA, K.M.; BARBOSA, M.A.; BRASIL, V.V.; OLIVEIRA, L.M.C.; ANDRAUS, L.M.S. crenças populares referentes à saúde: apropriação de saberes sócio-culturais. **Texto contexto enferm**, v.15, n.1, p:68-73, 2006.

SOKOVIĆ, M.D.; GLAMOČLIJA, J.; MARIN, P.D.; BRKIĆ, D.D.; VUKOJEVIĆ, J.; JOVANOVIĆ, D, et al. Antifungal activity of the essential oil of *Mentha x piperita*. **Pharmaceutical Biology**, v.44, n.7, p:511-5, 2006.

SONAGLIO, D. et al. Desenvolvimento Tecnológico e Produção de Fitoterápicos. In: SIMÕES, C. M. O. et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª Ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da UFRGS/UFSC, 2004. Cap. 13, p.289-326.

SOUSA, G. S. S; OLIVEIRA, U. C; SILVA, J. S. LIMA, J. C. Crescimento, produção de biomassa e aspectos fisiológicos de plantas de *Mentha piperita* L. cultivadas sob diferentes doses de fósforo e malhas coloridas. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v.12, n.1, 2012.

SOUZA, C.D.; FELFILI, J.M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v. 20, n.1, p. 135-142, 2006.

SOUZA, E.B.C. Tríplice Fronteira: fluxos da região Oeste do Paraná com o Paraguai e Argentina. **Terra Plural**, v.3, n.1, p.103-116, 2009.

SOUZA, F.C.F.; MELO, C.T.V.; CITÓ, M.C.O.; FÉLIX, F.H.C.; VASCONCELOS, S.M.M.; FONTELES, M.M.F.; BARBORA-FILHO, J.M.; VIANA, G.S.B. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Rev Bras Farmacogn.**, v.18, n.4, p.642-654, 2008.

STURBELLE, R. T. et al. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da Aloe vera em teste de Allium cepa e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 20, n. 3, p:409-415, 2010.

SUN, Z.; WANG, H.; WANG, J.; ZHOU, L.; YANG, P. Chemical composition and antiinflammatory, cytotoxic and antioxidant activities of essential oil from leaves of *Mentha piperita* grown in China. **PLoS One**, v.9, n.12, 2014.

SURJUSHE, A. et al. *Aloe vera*: A short review. **Indian Journal of Dermatology**, v.53, n.4, p.163-66, 2008.

SYED, T.A. et al. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. **Tropical Medicine and International Health**, v.1, n.4, p:505-09, 1996.

TABANDEH, M.R.; ORYAN, A.; MOHAMMADALIPOUR, A. Polysaccharides of *Aloe vera* induce MMP-3 and TIMP-2 gene expression during the skin wound repair of rat. **Int J Biol Macromol.** v.65, p:424-430, 2014.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. Fisiologia vegetal. 4.ed. Porto Alegre: Artmed. 2009.

TANAKA, M. Identification of five phytosterols from aloe vera gel as anti-diabetic compounds. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v.29, n.7, p.1418-22, 2006.

TARAMESHLOO, M.; NOROUZIAN, M.; ZAREIN-DOLAB, S.; DADPAY, M.; MOHSENIFAR, J.; GAZOR, R. *Aloe vera* gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats. **Anat Cell Biol.**, v.45, p:170–177, 2012.

TAYARANI-NAJARAN, Z.; TALASAZ-FIROOZI, E.; NASIRI, R.; JALALI, N.; HASSANZADEH, M. K. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. **Ecancermedicalscience**, v.7, n.290, 2013.

TEIXEIRA, C. Os princípios do sistema único de saúde. texto de apoio elaborado para subsidiar o debate nas conferências municipal e estadual de saúde, salvador, brasil, 2011. Disponível em: <https://www.almg.gov.br/export/sites/default/acompanhe/eventos/hotsites/2016/encontro_internacional_saude/documentos/textos_referencia/07_principios_sistema_unico_saude.pdf> Acesso em: 04/12/17.

TEIXEIRA, S.D.; MAIA, B.H. L. N. S; MIKICH, S.B; BIANCONI, G.V. Óleos essenciais: ecologia química da interação morcego-planta. In: PACHECO, Susi M; MARQUES, Rosane V; ESBÉRARD, Carlos E. L. Morcegos no brasil: biologia, sistemática, ecologia e conservação. Porto Alegre: Armazem Digital, 2008. v. 1. 504 p.

TOMASIN, R.; GOMES-MARCONDES, M.C.C. Oral administration of *Aloe vera* and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumor tissue. **Phytotherapy Research**, v.25, n.4, p.619-23, 2011.

TOMAZZONI, M.I. Subsídios para a introdução do uso de fitoterápicos na rede básica de saúde do Município de Cascavel/PR [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2004.

TORIBIO, M.S.; ORIANI, S.D.; TOSO, R.E.; TORTONE, C.A.; FERNÁNDEZ, J.G. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to plant extracts from province of La Pampa, Argentina. IX Simposio Argentino y XII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica Farmacología y Actividad Biológica, 2007.

TOROGLU, S. In-vitro antimicrobial activity and synergistic/antagonistic effect of interactions between antibiotics and some spice essential oils. **J Environ Biol**, v.32, n.1, p:23-9, 2011.

TORTORA, G.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Microbiologia. 8. ed. São Paulo: Artmed, 2012.

TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F.; GOMPERTZ, O.F.; CANDEIAS, J.A.N. Microbiologia. 3ed. São Paulo. Ed. Atheneu, 2002.

TUCKER, A. O.; NACZI, R. F. C. MENTHA: An overview of its classification and relationships. (2006). In B. M. Lawrence (Ed.) *Mint. The genus Mentha. Medical and Aromatic Plants – Industrial Profiles* (pp. 3-35). Boca Raton, London, New York: CRC Press, Taylor eFrancis Group.

UNESCO. Manual de uso de hierbas medicinales del Paraguay. v.1, p.73, 1997.

USHIMARU, P.I.; BARBOSA, L.N.; FERNANDES, A.A.; DI STASI, L.C.; FERNANDES, A. JR. In vitro antibacterial activity of medicinal plant extracts against *Escherichia coli* strains from human clinical specimens and interactions with antimicrobial drugs. **Nat Prod Res.** v.26, n.16 p.1553-7, 2012.

VALE, N.B. A farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna anestesiologia? **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 3, p. 368-380, 2002.

VALERIANO, C.I; PICCOLI, R. H; CARDOSO, M.G; ALVES, E. Atividade antimicrobiana de óleos essenciais em bactérias patogênicas de origem alimentar. **Rev. bras. plantas med.**, v.14, n.1, 2012.

VALGAS, C. et al. Screening methods to determine antibacterial activity of natural products. **Braz. J. Microbiol.**, v. 38, p:369-380, 2007.

VAZ, A.P.A. Série plantas medicinais, condimentares e aromáticas - guaco. Disponível em: <<http://www.campinas.snt.embrapa.br/plantasMedicinais/guaco>>. Acesso em junho de 2017.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A.C.; MACOEL, M. A. M. Medicinal plants; safe cure? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p.519-528, 2005.

VENEZIANI, R.C.S.; OLIVEIRA, D.C.R. Constituentis of *Mikania glomerata* Sprengel. **Biochemical Systematic and Ecology**. v.27, n.1, p.99-102. 1999.

VERDI, C.M. Detecção laboratorial dos mecanismos de resistência da *klebsiella pneumoniae*: uma revisão. **Revista saúde integrada**, v. 9, n. 17, 2016.

VICENTINO, A.R.R.; MENEZES, F.S. Atividade antioxidante de tinturas vegetais, vendidas em farmácias com manipulação e indicadas para diversos tipos de doenças pela metodologia do DPPH. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.17, n.3, p.384-7, 2007.

VIEIRA, D.R.; AMARAL, F.M.; MACIEL, M.C.; NASCIMENTO, F.R.; LIBÉRIO, S.A.; RODRIGUES, V.P. Plant species used in dental diseases: ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. **J Ethnopharmacol.** v.155, n.3, p:1441-9, 2014.

VILEGAS, J.H.Y.; MARCHI, E.; LANÇAS, F.M. Extration of low-polarity compounds (with emphasis on coumarin and kaurenoic acid) from *Mikania glomerata* (guaco) leaves. **Phytochem. Anal.** v.8, p.266-70. 1997.

VILEGAS, W.; LEITE, J. P.; RASTRELLI, L.; ROMUSSI, G.; OLIVEIRA, A. B.; VILEGAS, J. H. Y.; PIZZA, C. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 3796-3801, 2001.

VINAGRE, N.P.L.; FARIAS, C.G.; ARAÚJO, R.J.G.; VIEIRA, J.M.S.; SILVA JÚNIOR, J.O.C.; CORRÊA, A.M. Efetividade clínica de um enxaguatório bucal fitoterápico com tintura padronizada de *Calendula offi cinalis* na manutenção da saúde periodontal. **Rev. Odontol. UNESP**. v. 40, n. 1, p. 30-35. 2011.

VIRTUOSO, S. et al. Estudo preliminar da atividade antibacteriana das cascas de *Erythrina velutina* Willd., Fabaceae (Leguminosae). **Rev. Bras. Farmacogn.** v. 15, n. 2, p:137-142, 2005.

VYAS, K.B.; NIMAVAT, K.S.; JOSHI, K.M.; JANI, G.R. Synt hesis of 3-[(3-(2'-nitrophenyl))- prop-2-enoyl]- 4-hydroxy-6-methyl-2Hchromene-2-one and its metal complexes as anantimicrobial agent. **J. of Chemical and Pharm Res.**, v.4, n.5, p:2720-3, 2012.

WAITE, R.D.; QURESHI, M.R.; WHILEY, R.A. Modulation of behaviour and virulence of a high alginate expressing *pseudomonas aeruginosa* strain from cystic fibrosis by oral commensal bacterium *streptococcus anginosus*. **Plos one**, v. 12, n.3, 2017.

WALKER, T. D. The medicines trade in the Portuguese Atlantic World: acquisition and dissemination of healing knowledge form Brazil (c. 1580-1800). In: Social History of Medicine Advanced Access. Oxford: Oxford University Press, 2013.

WALSH, S.E. ; MAILLARD, J.Y.; RUSSEL, A.D.; CATRENICH, C.E.; CHARBONNEAL, D.L.; BARTOLO, R.G. Activity and mechanisms of action of selected biocidal agents on Gran positive and Gram negative bacteria. **J. Applied. Microbil.**, v.94, n.2, p:240-247, 2003.

WHO. The World medicine situation 2011: traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO, 2011. 12p.

WILLIAMS, DF. There is no such thing as biocompatible material. **Biomaterials**, v.35, n.38, p:10009-10014, 2014.

WINK, M. Biochemistry of plant secondary metabolismo, 2ª ed. Reino Unido. Blackwell Publishning Ltd Anual plant review. 2010

WONGKITTIPONG, R.; PRAT, L.; DAMRONGLERD, S.; GOURDON, C. Solid-liquid extraction of andrographolide from plants-experimental study, kinetic reaction and model. **Separation and Purification Technology**, v.40, p.147-154, 2004.

YATSUDA, R.; ROSALEN, P.L.; CURY, J.A.; MURATA, R.M.; REHDER, V.L.G.; MELO, L.V.; KOO, H. 2005. Effects of *Mikania* genus plants on growth and cell adherence of mutans streptococci. **J Ethnopharmacol**, v.97, p: 183-189.

YAMAMURA, S.; OZAWA, K.; OHTANI, K.; KASAI, R.; YAMASAKI, K. Antihistaminic flavones and aliphatic glycosides from *Mentha spicata*. **Phytochem.**, 48(1): 131-136. 1998.

YAN, Y.; GUO, Y.; ZHANG, W.; MA, C.; ZHANG, Y.; WANG, C.; WANG, H. Celastrol enhanced the anticancer effect of lapatinib in human hepatocellular carcinoma cells in vitro. **Journal of Buon**, v.19, n. 2, p. 412-418, 2014.

YANG, L.; STÖCKIGT, J. Trends for diverse production strategies of plant medicinal alkaloids. **Natural Products Reports.**, v. 27, n.10, p:1469-79, 2010.

YAYAN, J.; GHEBREMEDHIN, B.; RASCHE, K. Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Pneumonia at a Single University Hospital Center in Germany over a 10-Year Period. **PLoS One**, v. 2, n.19, 2015.

YEDHU KRISHNAN, R.; RAJAN, K. S. Microwave assisted extraction of flavonoids from *Terminalia bellerica*: Study of kinetics and thermodynamics. **Separation and Purification Technology**, v. 157, p. 169-178, 2016.

YOUSUF, P. M. H., NOBA, N. Y., SHOHEL, M., BHATTACHERJEE, R. AND DAS, B. K. Analgesic, antiinflammator and antipyretic effect of *Mentha spicata* (Spearment). **Br. J. Pharm. Res.**, 3(4): 854- 864. 2013.

YUNES, R.A.; PEDROSA, R.C.; CECHINEL, F.V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v.24, n.1, p:47-152. 2001.

ZANK, S.; PERONI, N.; DE ARAÚJO EL.; HANAZAKI, N. Local health practices and the knowledge of medicinal plants in a brazilian semi-arid region: environmental benefits to human health. **J ethnobiol ethnomed.** v.23, n.11. 2015.

ZGODA-POLS, J. R.; FREYER, A. J.; KILLMER, L. B. & PORTER, J. R. (2002). Antimicrobial Diterpenes from the Stem Bark of *Mitrephora celebica*. **Fitoterapia**, v.73, n.5, p. 434-438, 2002.

ZHANG, L.; TIZARD, I.R. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: The major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel. **Immunopharmacology**, v.35, p.119-28, 1996.

ZHAO, Z. C. *et al.* Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital. **American Journal of Infection Control**, v.42, n.5, 61-64, 2014.

ZHELJAZKOV, V. D.; CANTRELL, C. L.; ASTATKIE, T.; EBELHAR, M. W. Peppermint productivity and oil composition as a function of nitrogen, growth stage, and harvest time. **Agronomy Journal**, v. 102, n. 1, p:124 – 128, 2010.

ZHU, N. SHARAPIN, N.; ZHANG, J. Three glycosides from *Maytenus ilicifolia*. **Phytochemistry**, v.47, n.2, 1998.

ZHU, X.F.; ZHANG, H.X.; LO, R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts. **Fitoterapia**, v. 76, n.1, p:108-11. 2005.

ZISHAN, M.; SAIDURRAHMAN.; ANAYATULLAH.; AZEEMUDDIN.; ZEESHAN AHMAD.; HUSSAIN, W. Natural products used as anti-cancer agents. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v.7,n.3, p:11-18. 2017.

ZIZKA, A.; THIOMBIANO, A.; DRESSLER, S.; NACOULMA, B.M.; OUÉDRAOGO, A.; OUÉDRAOGO, I.; OUÉDRAOGO, O. Traditional plant use in burkina faso (west africa): a national-scale analysis with focus on traditional medicine. *J Ethnobiol Ethnomed.* v.11, n.1. 2015.

ZOWALATY, M.E. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. **Future Microbiol**, v.10, n.10, p:1683–1706, 2015.