

Farmácias Vivas: caracterização de marcadores químicos ativos para avaliação da qualidade da matéria-prima, intermediário e fitoterápico à base de cidreira (*Lippia alba*), Quimiotipo II

Live Pharmacies: characterization of active chemical markers for evaluation of the quality of raw material, intermediate and phytotherapeutic based on bushy matgrass (*Lippia alba*), Chemotype II

Rebeca Sales Cardoso¹, Valéria Bastos Gomes², Aleksandra Barroso Gomes², Angélica Regina Lima Brasil², Sebastião Francisco Silva Leite², Said Gonçalves da Cruz Fonseca¹, Nirila Rodrigues Romero¹, Wellyda Rocha Aguiar¹, Karla Nascimento Magalhães¹, Kellen Miranda Sà¹, Willian Antonio Sagastegui Guarniz¹, Mary Anne Medeiros Bandeira¹

1-Universidade Federal do Ceará
2-Núcleo de Fitoterápicos da
Coordenadoria de Assistência
Farmacêutica da Secretaria da Saúde do
Estado do Ceará

Correspondência

Mary Anne Medeiros Bandeira
(Coordenadora do Projeto)
Rua Vicente | Leite Nº 433 Ap. 202 A
Bairro Meireles
Fortaleza-Ceará
CEP 60.170150
mambandeira@yahoo.com.br

RESUMO

A cidreira (*Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown), quimiotipo II, é referida popularmente como cidreira carmelitana, rica em óleo essencial (limoneno e citral) e foi selecionada pelo Comitê Estadual de Fitoterapia para integrar o elenco de plantas medicinais de uso nas Farmácias Vivas do Estado do Ceará, fazendo parte da Relação de Plantas Medicinais-REPLAME/CE (Portaria 275/2012), como terapia complementar às crises de ansiedade e insônia de leves a moderadas. Vários estudos têm relatado ações farmacológicas do citral - uma mistura de dois isômeros: trans-geranial e cis-neral - especialmente atividade sedativa. O presente trabalho tem como objetivo realizar a caracterização destes marcadores químicos ativos para avaliação da qualidade da matéria-prima, intermediário e fitoterápico à base de cidreira (*Lippia alba*), Quimiotipo II. A metodologia utilizada consistiu em: 1) Caracterização macro e micro morfológica das folhas de *L. alba*; 2) Extração do óleo essencial 3) Preparação do Elixir de *L. alba* a 8%; 4) Análises por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (CG-EM) e Cromatografia em Camada Delgada. Observou-se que a metodologia utilizada pode ser aplicada nos trabalhos de rotina de controle de qualidade de *L. alba*, quimiotipo II, tanto para caracterização macro e micromorfológica da espécie, como para caracterização dos marcadores químicos ativos do óleo essencial (citral/neral e geranial). Observou-se, ainda, que as técnicas utilizadas para obtenção do extrato fluido e do elixir extraíram estes constituintes ativos do óleo essencial, os quais influenciam na qualidade e atividade destas preparações. O elixir de cidreira pode representar uma alternativa terapêutica simples, segura e de baixo custo para o SUS, em consonância com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Projeto financiado: EDITAL/CHAMADA:
03/2012 - PROGRAMA PARA O SUS -
PPSUS REDE

INTRODUÇÃO

A As plantas medicinais e fitoterápicos constituem uma fonte de inovação em saúde sendo um importante instrumento na ampliação das opções terapêuticas ofertadas aos usuários do SUS. A qualidade de um fitoterápico é dada por um conjunto de fatores que incluem desde a matéria-prima, controles do processamento e da forma farmacêutica. Um dos desafios para os avanços e implementação dos serviços de Fitoterapia/ Farmácias Vivas no SUS é o estabelecimento de métodos e parâmetros a serem aplicados no controle de qualidade da matéria-prima vegetal, produtos derivados e a melhoria das formulações farmacêuticas¹.

Lippia alba (Mill.) N. E. Brown, quimiotipo II, é referida popularmente como cidreira carmelitana, rica em óleo essencial (limoneno e citral)² e foi selecionada pelo Comitê Estadual de Fitoterapia para integrar o elenco de plantas medicinais de uso nas Farmácias Vivas do Estado do Ceará, fazendo parte da Relação de Plantas Medicinai-REPLAME/CE (Portaria 275/2012)³ e Decreto Nº 30016/20094, como terapia complementar às crises de ansiedade e insônia de leves a moderadas².

Vários estudos têm relatado ações farmacológicas do citral - uma mistura de dois isômeros: trans-geranial e cis-neral, especialmente ação sedativa⁵.

A formulação farmacêutica Elixir de Cidreira, a base de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown, quimiotipo II, encontra-se em processo de aprimoramento, portanto, o estabelecimento de metodologia para a caracterização de marcadores químicos ativos, na matéria-prima influenciará a qualidade do extrato fluido (intermediário) e do fitoterápico (elixir), contribuindo para a segurança e saúde dos pacientes do CAPS-Fortaleza (Centro de Atenção Psicossocial).

MATERIAL E MÉTODOS

As folhas da planta adulta de *Lippia alba*, quimiotipo II, foram coletadas no Horto de Plantas Medicinai Francisco José de Abreu Matos da Universidade Federal do Ceará (UFC). A excisata foi registrada no Herbário Prisco Bezerra da UFC com o número 38.174. As folhas foram coletadas às 9h, dessecar à sombra com auxílio de desumidificador, em temperatura ambiente por um período de cinco dias⁶. O fitoterápico Elixir de Cidreira a 8% foi preparado no Núcleo

de Fitoterápicos da Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará.

Caracterização macro e micromorfológica das folhas de *L. Alba*

A Análise macroscópica foi realizada na droga vegetal, constituída de folhas inteiras, com vista desarmada e com auxílio de lupa, incluindo caracteres organolépticos⁸.

A Análise microscópica foi realizada por meio de cortes histológicos transversais das folhas, os quais foram fixados em formaldeído ácido acético (FAA) 70% por 48 horas e posteriormente, armazenadas em álcool 70% e coradas com azul de toluidina⁷. Foram confeccionadas lâminas semi-permanentes. As ilustrações foram feitas através de fotomicrografias, utilizando microscópio óptico Leica DM 4000B Led com sistema de captura de imagem.

Extração do óleo essencial e análise por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (CG-EM)

As folhas dessecadas à sombra foram trituradas (1 Kg) e colocadas em frasco acoplado a um condensador e a uma fonte geradora de vapor d'água para extração do óleo essencial por arraste a vapor. Finalizada a operação, o óleo essencial foi tratado com sulfato de sódio anidro e analisado por Cromatografia Gasosa.

A análise do óleo essencial foi realizada por CG-EM acoplado a um analisador de dados informatizado. Os constituintes foram identificados utilizando-se Índices Kowats como pré-seleção e interpretação dos respectivos espectros de massas. As confirmações foram feitas através de comparação dos registros das fragmentações (m/z) com padrões da literatura⁸.

Preparação do Elixir de Cidreira (*Lippia alba*)

Inicialmente preparou-se o extrato fluido⁶ a partir das folhas dessecadas de cidreira (*Lippia alba*), com álcool a 70%, o qual foi incorporado na forma farmacêutica de elixir a 8%.

Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Foi determinado o perfil cromatográfico por CCD do óleo essencial, extrato fluido e Elixir de Cidreira a 8% utilizando-se o seguinte sistema cromatográfico: placa de sílica; eluente diclorometano: hexano^(7:3); revelador vanilina sulfúrica⁸.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As folhas de *Lippia alba*, quimiotipo II, possuem as seguintes características macroscópicas principais: oval com bordos serrados, penínérvea, completa, com base foliar atenuada e simétrica, curtamente peciolada com ápice agudo. Possuem como características organolépticas aroma cítrico, sabor adocicado e textura macia.

A Análise microscópica evidenciou epidermes superior e inferior unicelulares, mesófilo formado por parênquima paliçádico uni ou biestratificado, três ou quatro camadas de parênquima lacunoso. Os tricomas glandulares e tectores unicelulares longos estão presentes na epiderme inferior, enquanto na epiderme superior existem apenas tricomas tectores unicelulares longos, os quais podem ser evidenciados na Figura 1.

que estão presentes tanto no extrato fluido como no elixir de cidreira, como importantes marcadores químicos de qualidade.

CONCLUSÃO

A metodologia utilizada pode ser aplicada nos trabalhos de rotina de controle de qualidade de *L. alba*, quimiotipo II, tanto para caracterização macro e micromorfológica da espécie, como para caracterização dos marcadores químicos ativos do óleo essencial (citral/neral e geranial). Observou-se que as técnicas utilizadas para obtenção do extrato fluido e do elixir extraíram estes constituintes ativos do óleo essencial, os quais influem na qualidade e atividade destas preparações.

Importante ressaltar que a viabilização farmacêutica do Elixir de *Lippia alba* a 8%, com qualidade,

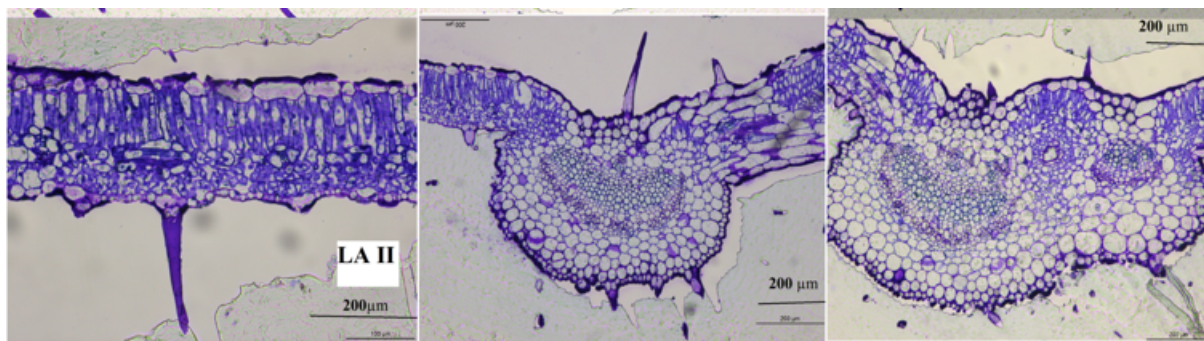


Figura 1 – Fotomicrografias de cortes transversais das folhas de *L. alba*, quimiotipo II, tratados com azul de toluidina em aumento de 20x.

A análise por CG/EM do óleo essencial das folhas de *L. alba*, permitiu a identificação de vinte constituintes químicos, sendo que os majoritários foram o Neral (cis-citral) com TR 30,751/ 28,79% e Geranial (trans-citral) com TR 32,511/ 39,60%. Atribui-se a estes constituintes atividades calmante e ansiolítica da espécie, ou seja, considerados marcadores químicos ativos¹.

A análise por CCD demonstrou que o óleo essencial, o extrato fluido e o elixir de cidreira apresentaram três manchas azul-violáceas de Fatores de Retenção (Rfs) 0,47, 0,59, e 0,71, o que pode inferir que os principais constituintes do óleo essencial foram extraídos com álcool a 70%, e

poderá prover uma alternativa terapêutica à medicação alopática. Foi comprovado, com apoio deste trabalho, que este fitoterápico apresentou efeito ansiolítico e ocasionou uma melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados⁹, e não gera dependência farmacológica, o que se caracteriza como uma vantagem sobre os tratamentos alopáticos atualmente utilizados como os benzodiazepínicos, podendo representar uma alternativa terapêutica simples, segura e de baixo custo para o SUS, em consonância com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos¹⁰.

Agradecimentos: FUNDAÇÃO CEARENSE DE PESQUISA E CULTURA - FUNCAP

REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada Nº18 de 3 de abril 2013. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em Farmácias Vivas no âmbito do SUS e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 2013.
2. MATOS, F.J.A. Farmácias Vivas. 4ª Ed. Editora UFC, Fortaleza, , 2002, 267p.
3. CEARÁ. Secretaria de Saúde. Portaria No 275 de 15 de abril 2012. Promulga a Relação Estadual de Plantas Medicinais (REPLAME) e dá outras providências. Diário Oficial do Estado. Fortaleza, 29 de março de 2003. Caderno 2. Página 75. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br>> Acesso em 20 de outubro de 2017.
4. CEARÁ, Governo do Estado do Ceará. Diário Oficial do Estado. Decreto Nº 30016, Fortaleza 30 de dezembro de 2009. Disponível em: < <http://www.jusbrasil.com.br/> > Acesso em 20 de outubro de 2017.
5. MATOS, F.J.A. Plantas Medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. Editora UFC. Fortaleza, 2007, 365p.
6. BRASIL. FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ª ed. Brasília: ANVISA, 2010.
7. OLIVEIRA, F, AKISSUE, G. Fundamentos de Farmacobotânica. Ed. Atheneu, São Paulo, 1993, 216p.
8. MATOS, Francisco José de Abreu. Introdução a Fitoquímica Experimental .3 ed, Editora UFC. 2009. 150 p.
9. GOMES, V. B. Acompanhamento do uso do Elixir de Lippia alba (Mill.) N. E. Brown (erva-cidreira) como ansiolítico na atenção Psicossocial, 2014, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza-CE, 2014.
10. BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 2006.