

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Plantas e produtos vegetais com ação no Sistema Hepatobiliar

Iryna Farenyk

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos Santos Serrano, Categoria Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Plantas e produtos vegetais com ação no Sistema
Hepatobiliar**

Iryna Farenky

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade
dos Santos Serrano, Categoria Professora Auxiliar

2021

Resumo

O sistema hepatobiliar contribui imenso para o bem estar do ser humano, porque desempenha várias funções muito importantes para o organismo. As consequências da disfunção deste sistema são quase sempre muito graves ou mesmo fatais. Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde, patologias ao nível do sistema hepatobiliar são um dos maiores fatores da mortalidade na União Europeia. Uma das funções deste sistema é a filtração do sangue feita pelo fígado. Por isso, em termos da toxicidade este órgão pode ser o alvo das substâncias tóxicas existentes no sangue. Há muitos produtos que são perigosos para o fígado e que podem causar a morte das células deste órgão. Entre estas substâncias uma grande parte pertence a alguns medicamentos, tais como antidepressivos, quimioterapêuticos contra cancro, anti-inflamatórios e analgésicos. Até os próprios medicamentos sintéticos para curar doenças hepatobiliares podem ter efeitos negativos para este sistema.

Devido à existência do problema importante a este nível, é necessário desenvolver o tratamento eficaz e seguro das enfermidades do sistema hepatobiliar. As plantas medicinais podem contribuir para o desenvolvimento de métodos da cura e da prevenção destas doenças. Também, vale a pena, mencionar que só a utilização correta destas plantas pode melhorar o estado da saúde do doente, visto que o uso inadequado das mesmas pode provocar efeitos negativos.

Neste trabalho vão ser abordados vários tópicos acerca do uso das plantas medicinais para tratamento das doenças do sistema hepatobiliar. Em primeiro lugar, será referida a importância das plantas medicinais ao nível mundial e a história da utilização destas plantas para o tratamento de várias enfermidades. Também será abordado o sistema hepatobiliar e as doenças relacionadas com o mesmo. Este trabalho concentrar-se-á principalmente nas 4 plantas medicinais: *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex F.H. Wigg., *Rosmarinus officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees.

Palavras-chave: Doenças hepatobiliares; plantas medicinais; ação colerética; produtos vegetais; atividade hepatoprotetora.

Abstract

The hepatobiliary system contributes immensely to the well being of the human, because it performs several very important functions for the organism. The consequences of the dysfunction of this system are almost always very serious or even fatal. According to data from the World Health Organization, pathologies at the level of the hepatobiliary system are one of the biggest factors of mortality in the European Union. One of the functions of this system is the filtration of blood done by the liver. Therefore, in terms of toxicity, this organ can be the target of toxic substances in the blood. There are many products that are dangerous to the liver and can cause the death of the cells of this organ. Among these substances a large part belongs to some drugs and most toxic, of them are antidepressants, chemotherapeutic against cancer, anti-inflammatory and analgesics. Even synthetic drugs to cure hepatobiliary diseases themselves can have negative effects on this system.

Due to the existence of the important problem at this level, it is necessary to develop an effective and safe treatment of diseases of the hepatobiliary system. Medicinal plants can contribute to the development of methods for the cure and prevention of these diseases. Also, it is worth mentioning that only the correct use of these plants can improve the patient's state of health, since their improper use can cause negative effects.

In this work, several topics will be addressed about the use of medicinal plants to treat diseases of the hepatobiliary system. Firstly, the importance of medicinal plants worldwide and the history of the use of these plants for the treatment of various diseases will be mentioned. The hepatobiliary system and related diseases will also be addressed. This work will focus mainly on the 4 medicinal plants: *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex F.H. Wigg., *Rosmarinus officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees.

Keywords: hepatobiliary diseases; medicinal plants; choleric action; vegetable products; hepatoprotective activity.

Agradecimentos

À Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos Santos Serrano, orientadora deste trabalho, agradeço pela sua ajuda, disponibilidade e simpatia transmitidas ao longo da realização deste trabalho.

Aos professores da Faculdade da Farmácia da Universidade de Lisboa agradeço pela formação e pela oportunidade de realizar a equivalência do meu curso estrangeiro.

À minha família, aos meus amigos, às pessoas que me ajudaram durante o meu percurso do estudo.

Índice

1. Introdução.....	8
1.1 O papel das plantas na medicina	8
1.2. História das plantas	9
1.3. Sistema hepatobiliar	12
1.4. Doenças hepatobiliares.....	15
2. Objetivos	17
3. Materiais e Métodos	17
4. Resultados e Discussão	18
4.1. <i>Taraxacum officinale</i> (L.) Weber ex F.H.Wigg	18
4.1.1. Identificação	18
4.1.2 Descrição botânica	19
4.1.3. Compostos químicos	19
4.1.4 Ensaio farmacológico.....	20
4.1.4.1 Testes pré-clínicos.....	20
4.1.4.2 Testes clínicos	21
4.1.5. Toxicidade.....	21
4.1.6. Uso medicinal.....	21
4.1.7. Contraindicações	22
4.1.8. Interações	22
4.2. <i>Rosmarinus officinalis</i> L	22
4.2.1. Identificação	22
4.2.2. Descrição botânica	23
4.2.3. Compostos químicos	23
4.2.4. Ensaio farmacológico.....	24
4.2.4.1. Testes pré-clínicos.....	24
4.2.4.2. Testes clínicos	25
4.2.5. Toxicidade.....	25
4.2.6. Uso medicinal.....	25
4.2.7. Contraindicação.....	26
4.2.8. Interações	26
4.3. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	26
4.3.1. Identificação	26
4.3.2. Descrição botânica	27
4.3.3. Compostos químicos	28
4.3.4 Ensaio farmacológico.....	28
4.3.4.1 Testes pre-clínicos.....	28
4.3.4.2 Testes clínicos	29
4.3.5. Toxicidade.....	30
4.3.6. Uso medicinal.....	30
4.3.7 Contraindicações	31
4.3.8. Interações	31
4.4. <i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.) Nees.....	31
4.4.1. Identificação	31
4.4.2. Descrição botânica	32
4.4.3. Compostos Químicos	32
4.4.4. Ensaio farmacológico.....	33
4.4.4.1. Testes pré-clínicos.....	33
4.4.4.2. Testes clínicos	33

4.4.5. Toxicidade.....	33
4.4.6. Uso medicinal.....	34
4.4.7. Contraindicações	34
4.4.8. Interações	34
5. Conclusão	34
6. Bibliografia:	35

1.Introdução

1.1 O papel das plantas na medicina

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial usa algumas plantas medicinais para o alívio de vários sintomas dolorosos ou desagradáveis. Estas são utilizadas pela parte significativa da população mundial graças às suas propriedades nutricionais. As plantas medicinais fornecem efeitos benéficos para a saúde devido à presença de compostos antioxidantes e outros nutracêuticos (1).

Durante a última década os sistemas tradicionais de medicina tornaram-se um tópico de importância global. As estimativas atuais sugerem que em muitos países em desenvolvimento a maior parte da população depende fortemente da prática do tratamento tradicional, logo das plantas medicinais para atender às necessidades dos cuidados primários da saúde. Embora a medicina moderna pudesse estar disponível nesses países, medicamentos fitoterapêuticos (fitomedicamentos) muitas vezes mantiveram popularidade devido às razões históricas e culturais. Ao mesmo tempo, muitas pessoas em países desenvolvidos começaram a praticar as terapias alternativas ou complementares, incluindo ervas medicinais. Apesar do seu uso global nos países em desenvolvimento, poucas espécies de plantas que possuem efeitos terapêuticos foram cientificamente avaliados quanto à sua possível aplicação na medicina moderna. Os dados da segurança e eficácia estão disponíveis quer para menor número de plantas, quer para os seus extratos e ingredientes ativos, e preparações que as contenham. Garantia da segurança, qualidade e eficácia do medicamento e produtos à base dessas plantas tornaram-se agora uma questão-chave nos setores industrializados dos países em desenvolvimento. Tanto o consumidor geral quanto os profissionais da saúde precisam de informações atualizadas e confiáveis sobre a segurança e eficácia destes medicamentos finais (2).

O interesse científico e económico na obtenção de substâncias ativas a partir de plantas medicinais deve-se a grande variedade e complexidade das moléculas sintetizadas pelas mesmas, o que muitas das vezes inviabiliza a sua síntese na escala industrial. As empresas do setor fitoterapêutico têm registado o aumento da comercialização dos seus produtos, indicando, como a causa, o elevado interesse da população por uma alternativa dos produtos sintéticos. Acredita-se que a pesquisa em plantas medicinais tem recebido cada vez mais suporte financeiro dos governos. Mas antes de serem financiadas as pesquisas, apresentam poucos resultados práticos, isto é, não chegaram os novos fármacos, não foram desenvolvidos novos medicamentos. Um novo remédio vegetal até transformar-se em medicamento demora de 5 a 10 anos e custa muitos milhões de dólares. Segundo a Organização Mundial da Saúde os pontos essenciais para a metodologia do estudo de plantas medicinais, são: pureza e identificação botânica da espécie vegetal; provas de sua eficácia e segurança, identificação das suas componentes ativas, análise e padronização das partes da planta considerando os fatores contaminantes que devem ser evitados durante o período de estabilização, secagem e armazenamento. O estudo científico das plantas medicinais constitui um dos programas prioritários da OMS, desde o seu programa «Saúde para Todos» no Ano 2000. Segundo estimativa da OMS, 80% da população mundial usa principalmente plantas medicinais

tradicionais (populares) para suprir as suas necessidades de assistência médica primária (OMS,1978). Nos países desenvolvidos, os fármacos de origem vegetal também desempenham importante papel. Nos Estados Unidos, por exemplo, 25 % de todas as receitas médicas prescritas entre 1959 e 1980 continham extratos vegetais ou princípios ativos obtidos de plantas superiores (divisão Angiospermae) (9).

1.2.História das plantas

Taraxacum officinale (L.) Weber ex F.H.Wigg. Desde o século XVI a planta existe na medicina popular alemã. Há décadas que esta planta é usada por muitos médicos como extrato seco (desde 1976) com etanol 60% como solvente de extração; extrato líquido para o uso oral, com etanol 30% para os distúrbios da secreção biliar com queixas dispépticas, para sensações de plenitude e para flatulências (desde 2005); como líquido oral das flores frescas para promover a digestão, para os distúrbios da vesícula biliar e para o melhoramento das funções hepáticas (desde 1976).

Portanto, dente-de-leão conforme solicitado pela Diretiva 2004/24 CE, qualifica-se para uso tradicional de medicamentos à base de plantas, visto que estão em uso médico por um período de pelo menos 30 anos incluindo pelo menos 15 anos na União Europeia (41).

Rosmarinus officinalis L. O alecrim era usado na medicina tradicional grega e europeia como um tônico, estimulante e carminativo para dispepsia, dor de cabeça e para a tensão nervosa. Os antigos gregos usavam *R. officinalis* para fortalecer a memória. O uso desta planta varia em diferentes regiões do mundo.

Na medicina tradicional chinesa o alecrim era usado para dores de cabeça.

Na medicina indiana o óleo de alecrim é descrito como um carminativo e com ação estimulante.

Na Grécia antiga e na América do Sul o alecrim foi usado tipicamente para tratar o cancro.

O alecrim é usado como agente abortivo na medicina popular brasileira.

Alega-se que estimula a produção da bÍlis. O alecrim serve para prevenir a alopecia quando usado como um tônico capilar. Os seguintes usos são relatados na literatura: como um anti-séptico, diurético, antidepressivo e antiespasmódico, bem como para a constipação, a gripe e as dores reumáticas. O óleo é relatado como antimicrobiano e que tem um efeito relaxante na musculatura lisa traqueal. Na medicina popular, o alecrim é usado para curar feridas e para eczema. Também é usado como um inseticida, como conservante e antioxidante para alimentos e gorduras (57).

Glycyrrhiza glabra L. A primeira evidência do uso de *G. glabra* vem das antigas tumbas de faraós egÍpcios, incluindo a tumba do rei Tut com 3.000 anos da idade. As referências ao alcaçuz também existem na AssÍria e são datas do segundo ou terceiro milênio a.C. Na Grécia e na Roma antigas, a planta era comumente usada como um remÉdio tônico e frio. Teofrasto sugeriu-a como remÉdio para combater infertilidade para curar feridas e ulcerações da boca e para tratar doenças da garganta. Em primeiro século a.C. PlÍnio, o Velho, um naturalista romano, alegou que a planta acalma a voz e adia a fome e a sede, e usado para edema. Os antigos indianos acreditavam que o alcaçuz administrado como mistura com leite e açúcar, aumenta o vigor sexual. Os antigos chineses pensavam que a raiz da planta dá-lhes força e resistência e eles prepararam, na maioria das vezes, o chá que tinha propriedades

expectorantes, rejuvenescedoras, aperitivas e nutritivas. O conhecimento de fitoterapia passou por volta do século XI d.C. nos mosteiros. Os numerosos usos medicinais de alcaçuz são documentados pelo médico inglês Nicholas Culpeper (1616-1654) na sua obra a *Complete Herbal* (1653). No início da Era Industrial o alcaçuz pode ser encontrado no Código Farmacêutico estabelecido pela República de Veneza (1790).

No século XIX os americanos Samuel Stearns e John Monroe afirmavam que a raiz de alcaçuz serve como emoliente, demulcente, atenuante, expectorante, detergente e diurético.

Na Índia, acredita-se que o alcaçuz alivia a sede, como um antitússico e demulcente, e serve ao tratamento para gripe, queixas uterinas e biliosidade.

Os chineses costumam usar alcaçuz de forma mais extensa. É usado em muitas fórmulas chinesas como um "Erva guia" para aumentar a eficácia dos outros ingredientes, reduzir a toxicidade e melhorar o gosto e sabor.

O alcaçuz continua a servir como um agente aromatizante, adoçando o sabor amargo de muitos medicamentos, como um enchimento para comprimidos, como um "ingrediente essencial em pomadas para o tratamento de doenças de pele" e para prolongar os efeitos de medicamentos tónicos fortes, doença de Addison e para potencializar a ação dos glicocorticóides.

Em 1949, foram extraídos os constituintes estrogénicos de *Glycyrrhiza glabra* e foi sugerido que a planta pode ser usada para fins medicinais no tratamento de desequilíbrios hormonais associados a menstruação, no entanto, o glicosídeo do ácido 18 β -glicirretínico também demonstrou possuir atividade antiestrogénica.

No final da década de 1940 e até a década de 1950 houve um interesse crescente na atividade metabólica do ácido 18 β -glicirretínico como tratamento de distúrbios adrenais e eletrolíticos.

Liquiritiae radix tem sido objeto da Farmacopeia da Checoslováquia desde 1947 e é usado em vários produtos combinados que ainda estão no mercado checo.

Os extratos de alcaçuz têm sido comumente usados em muitos países europeus para aliviar o estômago e úlceras duodenais (78).

Os estudos realizados em 1950 relataram efeitos colaterais do alcaçuz, que incluem retenção aquática de sódio e cloreto e excreção de potássio. Podia-se também concluir que extratos do alcaçuz apresentam efeitos semelhantes aos das injeções de desoxicorticosterona, mas os efeitos são mais persistentes, mesmo depois que o medicamento foi descontinuado, até que uma dieta sem sal seja dada. Em 1953, foram examinados os efeitos do alcaçuz em indivíduos normais, bem como em pacientes que sofriam da doença de Addison. Foi concluído que alcaçuz parecia ter resultados positivos na reversão dos efeitos dessa doença. Em 1957 os investigadores relataram que a glicirrizina tem efeitos favoráveis na artrite reumatóide, quando administrada junto com cortisona, mas poucos efeitos se administrada sozinha. Os resultados destes e outras investigações sugeriram que o principal efeito do alcaçuz é potenciar ao invés de mimetizar os esteróides endógenos.

Na Alemanha, pelo menos desde 1976, um extrato macio da raiz de *G. glabra* está no mercado como um medicamento tradicional, utilizado por via oral para apoiar a função gástrica. Os vários produtos combinados, principalmente com *Hederae helix folium* e *Thymi herba*, estão no mercado na forma de chás de ervas de acordo com o procedimento de Autorização de Introdução no Mercado Alemão. Outros medicamentos tradicionais contendo

extrato seco da raiz da planta em combinação com *Althaeae radix*, *Primulae radix*, *Thymi aetheroleum* ou com expectorante ou com os sais anti-ácidos estão no mercado alemão.

Na Dinamarca os preparados da raiz *Liquiritiae* têm uma longa história de uso. Os vários medicamentos contendo preparações à base da planta estão no mercado, e também dois produtos fitoterapêuticos contendo extrato macio de alcaçuz são autorizados durante mais de 70 anos, como expectorantes.

Na Espanha um chá de ervas em infusão, decocção ou macerado está autorizado há mais de 30 anos (antes de 1973), em ambas as indicações tradicionais: são como adjuvante em úlceras gástricas e como expectorante em tosse e catarros do trato respiratório superior.

Desde 1992, um chá de ervas é autorizado na Polónia como um adjuvante na úlcera gástrica crónica e como um expectorante em catarro brônquico com tosse e como adjuvante nas inflamações brônquicas.

Em muitos países europeus (Áustria, República Checa, Alemanha, Áustria, Noruega, Holanda, entre outros) a raiz da *Glycyrrhiza glabra* é usada como excipiente, tanto em chás de ervas quanto extrato nos outros medicamentos.

Os vários produtos combinados contendo *radix Liquiritiae* estão no mercado europeu com diferentes indicações, dependendo dos parceiros da combinação (usado como expectorante ou em gastrite). Na França, duas combinações estão no mercado: um extrato de *Glycyrrhiza*, em combinação com levomentol, usado para aliviar irritações na garganta, e outro como o chá de ervas contendo *radix Liquiritiae* e *Melissa*, tradicionalmente usados para promover a digestão (78).

Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees. PubMed e Web of Knowledge usaram o termo “*Andrographis*”, pela primeira vez em abril de 2012. As folhas e partes aéreas de *Andrographis paniculata* têm sido utilizadas nos sistemas da medicina tradicional da Ásia para o tratamento de diferentes doenças. A planta é descrita em “*Drogas indígenas da Índia*”, um livro publicado em 1896. As folhas frescas e secas e o extrato da erva são descritos como medicamentos oficiais na Farmacopeia da Índia.

De acordo com a informação disponível não há nenhuma preparação fitoterapêutica monocomponente usada na União Europeia durante 15 anos com fins medicinais, que possa confirmada a partir da literatura oficial (97).

A. paniculata tem sido usada na medicina indiana e é promovida como um suplemento dietético para a prevenção e cura do cancro. No entanto, não há evidências de que previna ou cure o cancro (3). Nessa medicina a planta também é usada para terapia de icterícia (4).

Um estudo de 2020 descobriu que *Andrographis* permitiu quimiossensibilização de células cancerogénicas quimiossensíveis do colorretal (5).

Durante a pandemia de COVID-19 em dezembro de 2020 o Ministério da Saúde da Tailândia aprovou o uso do extrato da planta num programa piloto e alternativo de tratamento para os estados iniciais da infecção por coronavírus para reduzir a gravidade da doença e diminuir os custos do tratamento, que foi inicialmente disponibilizado em cinco hospitais públicos de forma voluntária para pessoas na faixa etária de 18 a 60 anos com sintomas leves e deveria ocorrer dentro de 72 horas após a infecção confirmada. O Ministério citou que o extrato da planta pode reduzir a gravidade da inflamação e os testes em humanos mostraram que o estado dos utentes melhorou dentro de três dias do tratamento sem efeitos colaterais (6).

Dias atuais. Depois da culminância do desenvolvimento da indústria farmacêutica e o domínio dos medicamentos sintéticos, hoje pelo menos 90% das classes farmacológicas incluem um protótipo de produto natural (World Health Organization, 2002). Dos 120 compostos ativos isolados de plantas superiores e utilizados atualmente, 74% têm o mesmo uso terapêutico nas sociedades nativas (12).

Portugal. Os produtos à base de plantas foram incluídos na legislação portuguesa específica (Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.E 353/93 de 7 de Outubro. Diário da República I série A n.E 235,5623-5631 Lisboa) em 1993 sobre os produtos para a saúde que incluem, por exemplo, cosméticos, plantas medicinais, produtos dietéticos com uso terapêutico e preparações homeopáticas. Eles são controlados pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), uma autoridade responsável perante o Ministério da Saúde. Uma divisão especial deste Instituto tem o direito de elaborar as regras para marketing, qualidade e segurança deste grupo de produtos (13).

De acordo com a lei de medicamentos os fitomedicamentos estão sujeitos aos mesmos requisitos de registo que medicamentos baseados nos produtos químicos sintetizados (14). Regras específicas sobre medicamentos fitoterapêuticos, no entanto, não fazem parte da legislação portuguesa sobre medicamentos.

A implementação da legislação relativa à classificação e comercialização de medicamentos fitoterapêuticos é necessária com urgência (15).

1.3. Sistema hepatobiliar

Anatomia macroscópica. O fígado é a maior glândula do corpo humano, o seu peso é aproximadamente 1,4 kg num adulto de tamanho médio. Este órgão é muito versátil, pois desempenha mais de 500 funções. A sua função digestiva consiste na produção de biliar, um líquido alcalino verde que é armazenado na vesícula biliar e secretado no duodeno, onde os sais desta substância emulsionam as gorduras no intestino delgado, ou seja, ocorre a decomposição dos nutrientes gordurosos em partículas minúsculas. Essas partículas menores são decompostas mais facilmente pelas enzimas produzidas por pâncreas. O fígado também desempenha muitas funções metabólicas, tais como:

- absorver a glicose do sangue rico em nutrientes que retorna do tubo digestivo e armazenar esse carboidrato como glicogénio para ser usado pelo corpo;
- processar gorduras e aminoácidos e armazenar certas vitaminas;
- desintoxicar muitos venenos e fármacos no sangue;
- produzir as proteínas do sangue.

Quase todas essas funções são executadas por um tipo de célula chamada hepatócito ou simplesmente célula hepática. O fígado tem duas faces: a diafragmática e a visceral (Figura 1). Uma área importante perto do centro da face visceral é a porta do fígado, onde a maioria dos vasos e nervos entra e sai do fígado.

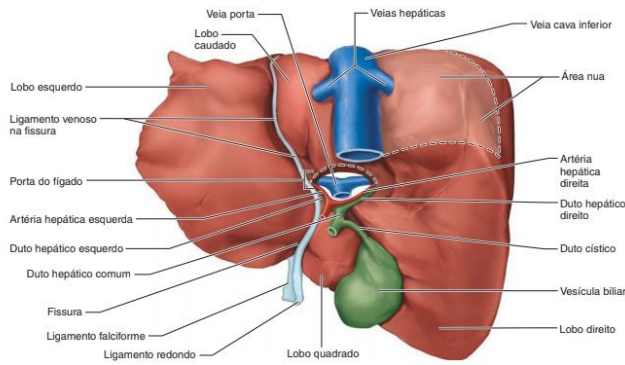


Figura 1: Face visceral do fígado

Fonte: Elaine N. Marieb, Anatomia Humana (16).

Os ramos direito e esquerdo da veia porta do fígado, que transportam sangue rico em nutrientes provenientes dos produtos digeridos no estômago e nos intestinos, entram na porta hepática, assim como os ramos direito e esquerdo da artéria hepática que transportam sangue oxigenado para o fígado.

Os ductos hepáticos direito e esquerdo, que transportam bÍlis dos respectivos lobos hepáticos, saem da porta hepática e fundem-se, formando o ducto hepático comum que se estende inferiormente na direção do duodeno.

Os nervos autónomos chegam ao fígado a partir do plexo celíaco e consistem em fibras simpáticas e parassimpáticas (vagais). Outras estruturas importantes na face visceral do fígado são a vesícula biliar e a veia cava inferior. A última recebe as veias hepáticas que levam o sangue para fora do fígado.

Vesícula biliar. A vesícula biliar é um saco muscular que repousa numa depressão rasa na face visceral do lobo hepático direito (Figura 1). Ela armazena e concentra a bÍlis produzida pelo fígado. O ducto da vesícula biliar, o ducto cístico (Figura 2), une-se ao ducto hepático comum a partir do fígado para formar o ducto colédoco que liga-se ao duodeno. O fígado secreta bÍlis continuamente, mas os esfíncteres no final do ducto colédoco e na ampola hepatopancreática são fechados quando a bÍlis não é necessária para a digestão. Nesses momentos, a bÍlis retorna pelo ducto cístico e entra na vesícula biliar para ser armazenada. Quando o quimo gorduroso de uma refeição entra no duodeno, a parede muscular da vesícula biliar contrai em resposta a hormona colecistoquinina, que é libertada pelas células enteroendócrinas do duodeno. Os esfíncteres no final do sistema de ductos relaxam e a bÍlis é expelida da vesícula biliar através do ducto cístico até o ducto colédoco, entrando no duodeno.

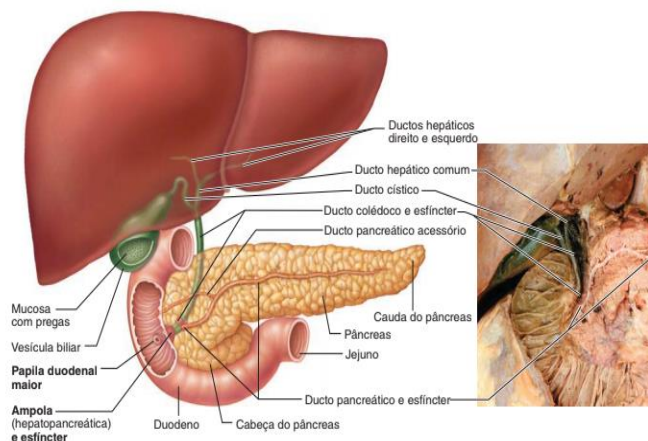


Figura 2: Fígado, vesícula biliar e órgãos relacionados

Fonte: Elaine N. Marieb, Anatomia Humana (16).

Anatomia microscópica

O fígado contém mais de um milhão de lóbulos hepáticos (Figura 3a), cada um com aproximadamente o tamanho de uma semente de sésamo. Cada lóbulo tem a forma de um sólido hexagonal e é constituído por placas de células hepáticas, ou hepatócitos, tendo no centro uma veia central (Figuras 3b e c).

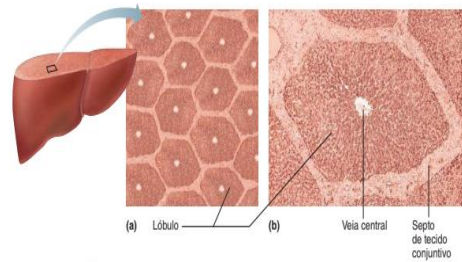
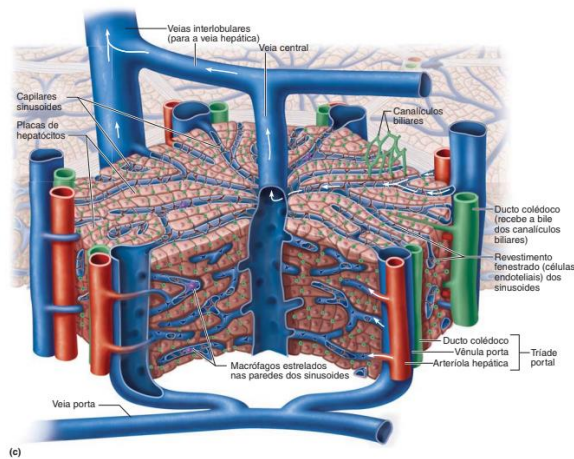


Figura 3: Anatomia microscópica do fígado. (a) Padrão lobular normal, (b) vista ampliada de um lóbulo hepático, (c) estrutura de lóbulo hepático

Fonte: Elaine N. Marieb, Anatomia Humana (16).

Em quase todos os cantos do lóbulo há uma triade portal (Figura 3c). A triade portal contém três vasos principais: uma arteríola hepática que é um ramo da artéria hepática, uma vênula portal que é um afluente da veia porta e um ducto colédoco (que capta a bÍlis dos lóbulos hepáticos). Repare que os vasos sanguíneos levam sangue arterial e venoso para o lóbulo. O sangue arterial leva o oxigênio aos hepatócitos e o sangue da veia porta leva substâncias dos intestinos para serem processadas pelos hepatócitos.

Entre as placas de hepatócitos há amplos capilares, os sinusóides hepáticos. Perto das triades portais esses sinusóides recebem sangue da arteríola e da vênula, levando esse sangue para o interior do lóbulo até chegar à veia central (Figura 3c). A partir daí, as veias centrais formam tributárias (veias interlobulares) que drenam nas veias hepáticas e depois na veia cava inferior fora do fígado. Nas paredes dos sinusóides encontram-se os macrófagos estrelados (ou macrófagos hepáticos), que destroem as bactérias e outras partículas estranhas no sangue que passa por eles. Desse modo, embora os microrganismos no intestino possam entrar nos capilares do intestino, alguns deles o fazem após o fígado. Além de eliminar os microrganismos estranhos presentes no sangue, os macrófagos estrelados também destroem as células sanguíneas desgastadas, assim como o fazem os macrófagos do baço e da medula óssea.

Os sinusóides hepáticos são revestidos por um endotélio excepcionalmente permeável e fenestrado (Figura 3c). Amplas quantidades de plasma sanguíneo são lançadas nos sinusóides, banhando os hepatócitos que necessitam proximidade com um grande suprimento sanguíneo como esse, já que muitas das suas funções dependem de interações com a parte fluida do sangue.

Os hepatócitos possuem um grande número de organelas diferentes que os habilitam a desempenhar muitas funções:

- o retículo endoplasmático rugoso abundante produz proteínas do sangue;

- o retículo endoplasmático liso bem desenvolvido ajuda a produzir sais biliares e eliminar substâncias tóxicas transportadas pelo sangue;
- os peroxissomos abundantes eliminam outras substâncias, incluindo o álcool;
- o aparelho de Golgi embala os produtos secretórios abundantes do retículo endoplasmático;
- grandes quantidades de mitocôndrias fornecem energia para todos esses processos;
- os vários glicosomos armazenam carboidratos, refletindo o papel dos hepatócitos na regulação do açúcar sanguíneo.

Coletivamente, os hepatócitos produzem de 500-1000 ml de bÍlis por dia. A bÍlis secretada entra nos minúsculos espaços intercelulares ou canais, chamados canalículos biliares (“pequenos canais”), situados ao lado dos hepatócitos (Figura 3c). Esses canalículos conduzem a bÍlis de cada lÓbulo, para os ductos biliares das tríades portais. A partir daí, a bÍlis escoo para ductos progressivamente maiores, saindo do fÍgado através dos ductos hepáticos na porta hepática. Além desse ponto, há outros ductos que transportam bÍlis ao duodeno.

Finalmente, os hepatócitos têm uma grande capacidade de divisão e regeneração celular: a julgar pelas experiências em animais de laboratório, se a metade do fÍgado de uma pessoa fosse removida, esse fÍgado regenerar-se-ia em algumas semanas. A reposição celular ocorre através da divisão dos hepatócitos maduros e das células tronco-hepáticas, que estão situados perto dos ductos biliares nas tríades portais (16).

1.4. Doenças hepatobiliares

Hepatite viral. A hepatite, o termo geral para qualquer inflamação do fÍgado e tem quase sempre a origem viral. Após a infecção, a maioria dos tipos de hepatite viral leva aos sintomas parecidos com os da gripe e da icterícia (pele e membranas mucosas amarelas, uma indicação de que o fÍgado não está removendo os pigmentos biliares do sangue para produzir a bÍlis). Os tipos principais de hepatite são A, B, C e G.

A hepatite A, disseminada pela rota fecal-oral, muitas vezes no alimento ou água contaminados, é caracterizada por uma infecção aguda sem danos no longo prazo, seguida pela recuperação e imunidade vitalícia. Os tratamentos incluem a administração de anticorpos e a aplicação de vacinas preventivas eficazes.

A hepatite B é transmitida por sangue ou fluidos corporais infectados, ou das mães para os bebés durante o parto. A maioria dos indivíduos infectados recupera-se e adquire imunidade, mas alguns desenvolvem doença hepática crônica e, finalmente, cirrose, com uma maior probabilidade de desenvolver cancro do fÍgado. Muitos pacientes de hepatite B podem ser tratados com interferon (uma substância que melhora a resposta imune contra os vírus), além de uma combinação de fármacos que interrompem a replicação viral, também existe uma vacina eficaz.

A hepatite C, assim como a hepatite B, é transmitida pelos fluidos corporais e pode levar à cirrose e ao cancro do fÍgado, mas tem suscitado uma maior preocupação pelo fato de geralmente não produzir sintomas no curto prazo. Na consequência, ela é difícil de diagnosticar e muitos indivíduos não sabem que estão infectados e têm espalhado

inconscientemente o vírus. Os sintomas graves desenvolvem-se algumas vezes 20 anos após a infecção. Por volta de 4 milhões de norte-americanos são portadores de hepatite C e sua disseminação é um problema de saúde grave (dados da OMS revelam que 3% da população mundial, ou seja, 150 milhões, é portadora de hepatite C). Ainda não existem vacinas, mas o interferon é um medicamento que inibe a replicação viral e pode ajudar muitos pacientes (16).

A hepatite G é tão disseminada como a do tipo C, mas parece provocar pouco dano hepático (16).

Não há um teste laboratorial para a função hepática, antes um painel de provas conhecidas como Provas de Função Hepática, que avaliam a disfunção hepática, mas não diagnosticam a situação. Quando avaliados em conjunto, apontam para uma etiologia possível e provável.

As provas de função hepática são: bilirrubina sérica (total e conjugada), proteínas totais e albumina, tempo de protrombina (TP), transaminases (ALT e AST), fosfatase alcalina (ALP), γ -glutamil transferase (GGT), bilirrubina e urobilinogénio urinários.

Cirrose. A cirrose (“cor de laranja”) é a inflamação progressiva do fígado e geralmente resulta do alcoolismo crónico. Embora os hepatócitos envenenados pelo álcool sejam substituídos continuamente, o tecido conjuntivo do fígado regenera-se mais rápido de modo que ele se torna fibroso e gorduroso e assim a sua função entra em declínio. O tecido cicatricial impede o fluxo do sangue pelo fígado, provocando hipertensão portal e elevação da pressão arterial nos vasos da porta do fígado. Além do alcoolismo, as outras causas que podem provocar a cirrose são as hepatites e a crise autoimune nos ductos biliares (16).

Colecistite. A colecistite é a inflamação da vesícula biliar (17). Os sintomas incluem a dor no quadrante superior direito do abdómen, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, febre. Geralmente a colecistite aguda é precedida por ataques da vesícula biliar, no entanto, a dor dura mais tempo do que é normal num ataque da vesícula biliar. Sem o tratamento adequado é relativamente comum o aparecimento de episódios periódicos de colecistite (18). A colecistite aguda pode-se agravar com pancreatite de origem biliar, entupimentos do ducto biliar comum ou inflamação do ducto biliar comum (17).

Mais de 90% dos casos de colecistite aguda resultam da obstrução do ducto biliar pelo aparecimento de pedras na vesícula (18).

A colecistite crónica resulta da inflamação continua de baixo grau da vesícula ou de vários ataques autolimitados de colecistite aguda. Microscopicamente são visíveis seios de Rokitansky-Aschoff ou evaginações na membrana devido a menor taxa de renovação da mucosa que a de destruição. Por vezes ocorre a calcificação da mucosa, denominada “vesícula de porcelana”, nestes casos o risco de cancro da vesícula é muito mais alto.

Colelitíase biliar. A colelitíase biliar é formada pelas ataques de dor devido à expulsão de pequenos cálculos e por vezes complica em colecistite aguda.

Colangite. A colangite é o termo, que designa a inflamação das vias biliares seguinte à obstrução das mesmas, geralmente por cálculos, mas podendo ocorrer também por estenoses ou neoplasias.

A colangite ascendente é uma doença causada por infecção bacteriana, geralmente precedida por uma coledocolitíase (a presença de cálculos no ducto colédoco).

Icterícia. A palavra "icterícia" vem do francês *jaunisse*, que significa "doença amarela" (22,23). A icterícia é uma pigmentação amarelada ou esverdeada da pele e da parte branca dos olhos devido aos altos níveis de bilirrubina (20). A icterícia que ocorre em adultos, geralmente é um sinal da presença das doenças subjacentes que envolvem o metabolismo anormal do hemo, disfunção hepática ou obstrução do trato biliar (21). A bilirrubina conjugada elevada pode ser causada por doenças hepáticas como a cirrose ou a hepatite, as infecções, os medicamentos ou o bloqueio do ducto biliar (19). O entupimento do ducto biliar pode ocorrer devido aos cálculos biliares, o cancro ou a pancreatite.

Fibrose hepática. A fibrose hepática é o processo de cicatrização que representa a resposta hepática às lesões. O fígado repara as lesões por meio da deposição de mais colagénio. Ocorre a ativação das células Kupffer e as células hepáticas estreladas, que se transformam de forma a adotar um fenótipo de miofibroblasto capaz de secretar colagénio. Ao longo do tempo este processo pode resultar na cirrose hepática.

2. Objetivos

O presente trabalho foi realizado como trabalho final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e teve por objetivo pesquisar e recolher a informação sobre o uso de plantas medicinais no tratamento das doenças relacionadas com o sistema hepatobiliar.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- 1) Descrever as plantas medicinais com ação no sistema hepatobiliar;
- 2) Identificar os seus principais constituintes químicos e as suas ações;
- 3) Avaliar as propriedades das plantas, as suas toxicidades, ensaios farmacológicos, contra-indicações, reações adversas e benefícios do uso medicinal.

3. Materiais e Métodos

Para atingir os objetivos propostos para este trabalho foi realizada uma ampla pesquisa e recolha da informação relacionada com o tema em estudo. A informação necessária para o desenvolvimento da tese foi pesquisada nos artigos científicos, nomeadamente nas monografias presentes na EMA, Organização Mundial da Saúde e na Comissão Europeia. Também foram consultados os documentos e artigos oficiais em PubMed, Elsevier, ScienceDirect, Web of Science, usando as palavras-chaves da pesquisa nos idiomas inglês e português, tais como : "*Taraxacum officinale*", "*Rosmarinus officinalis*", "*Glycyrrhiza glabra*", "*Andrographis paniculata*", "Plantas medicinais", "Ação no sistema hepatobiliar", "Herbal medicines", entre outros.

Os textos foram lidos e analisados para o tratamento da informação pesquisada para realização e o desenvolvimento do tema do trabalho.

4. Resultados e Discussão

Entre muitas plantas medicinais com ação no sistema hepatobiliar, que são usadas na medicina oficial, este trabalho apresenta seguintes plantas:

- *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex F.H.Wigg.;

-*Rosmarinus officinale*, L.;

-*Glycyrrhiza glabra*, L.;

-*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Ness.

4.1. *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex F.H.Wigg

4.1.1. Identificação

Classificação

Nome Científico:

Taraxacum officinale (L.) Weber ex F.H.Wigg.

Sinónimos: *Leontodon officinale* With L., *Taraxacum* L.;
Taraxacum officinale (With.) Wigg., *T. dens leonis* Desf.,
T. Vulgare Schrank (40).

Nomes Populares: Dente-de-leão, Taraxaco, Taráxaco,
Pára-quedas,
Amor-de-homem, Amor-dos-homens, Chicória-louca,
Chicória-silvestre, Radite-bravo, Relógio-dos-estudantes,
Coroa-de-monge, Soprão, Dente-de-leão-dos-jardins,
Frango, Leutodonte, Amargosa, Alface-de-cão, Alface-de-côco, Esperança,
Salada-de-toupeira, Quartilho.

Família: Asteraceae.

Partes Utilizadas: Raízes, folhas e flores.

Distribuição geográfica. *T. officinale* é uma planta nativa da Europa e Ásia. Atualmente localiza-se na América do Norte, América do Sul, África meridional, Nova Zelândia, Austrália e Índia. O dente-de-leão é considerada uma planta daninha, principalmente na relva, onde apresenta difícil erradicação, já que a sua longa raiz arrebenta com facilidade ao se tentar arrancar a planta, persistindo assim no solo. Deve ser cultivada sob sol pleno ou meia sombra, em qualquer tipo de solo, mas preferencialmente férteis e irrigados regularmente. A planta cresce espontaneamente em terrenos baldios e ao longo de estradas, mas parece ter uma predileção especial por relvas bem cuidadas.

Em Portugal frequentemente a sua distribuição é espontânea praticamente em todo o país. Certamente, é encontrada e consumida em quase todo o mundo. Colheita: colhem-se as folhas durante a floração entre julho e setembro. Multiplicação: por sementes ou mudas do rizoma.



Figuras 4 e 5: Partes aéreas, flor e frutos de *T. officinale* respetivamente. Fonte das Figuras 4 e 5: https://www.biodiversity4all.org/taxa/47602-Taraxacum-officinale/browse_photos

4.1.2 Descrição botânica

Características macroscópicas. *T. officinale* cresce a partir de uma raiz primária não ramificada e produz um ou mais de dez caules com tipicamente de 5 a 40 centímetros de altura, mas às vezes, chegam até 70 centímetros. O caule pode ter uma cor arroxeada, podem ser erectos ou frouxos e produzem capítulos à mesma altura ou mais altos que a folhagem. A folhagem pode crescer na vertical ou espalhar-se horizontalmente. As folhas são todas basais. Os caules podem ser glabros ou esparsamente cobertos por pequenos pelos.

As folhas têm de 5 a 45 centímetros de comprimento e de 1 a 10 centímetros de largura e têm uma forma oblanceolada, oblonga ou obovada com a base gradualmente mais estreita em direção ao pecíolo. As margens apresentam tipicamente lóbulos rasos a profundos e muitas vezes são laceradas ou dentadas (24).

As brácteas que sustentam o capítulo são compostas por 12 a 18 segmentos. Têm uma forma lanceolada e os ápices têm forma acuminada. Num capítulo podem existir de 40 a 100 flores e as corolas são amarelas.

Os frutos são arquénios, chamados cípsela, têm de 2 a 3 milímetros de comprimento e apresentam de 4 a 12 estrias que facilitam a sua aderência à pelagem de animais e a outras superfícies. O papilho tem uma textura sedosa e cerca de 6 milímetros de largura. Tem um papel importante na dispersão dos frutos (Figuras 4 e 5).

Características microscópicas. As células epidérmicas em ambas as superfícies das folhas têm paredes anticlinais sinuosas, cutícula de estrias distintas ou pouco visíveis. Ambas as superfícies das folhas apresentam tricomas não glândulados com três a nove células de 17–34 µm de diâmetro. Os estomas, ocorrem mais frequentemente na superfície inferior, anomocítico ou anisocítico, com três a seis células subsidiárias. O mesófilo contém cristais finos de oxalato de cálcio. A seção transversal da raiz mostra a cortiça com várias camadas de células castanhas. Floema amplo, grupos de tubos laticíferos dispostos em sete vários toques interrompidos. Xilema relativamente pequeno, com raios indistintos, vasos grandes, disperso. As células parenquimatosas contêm inulina (25).

Propriedades organolépticas. *T. officinale* apresenta odor leve e sabor ligeiramente amargo (25,28). As folhas mais maduras, em geral são muito amargas .

4.1.3. Compostos químicos

As folhas do dente-de-leão são uma fonte de vitaminas A, B e C, sendo também ricas em ferro e potássio. Inulina (2% nas raízes), resinas, derivados terpénicos: sitosterol e estigmasterol, flavonoides, vitaminas A, B1, C, PP e D, taraxina com sabor amargo, ácidos: caféico, cítrico, ácido palmítico, feniloacético, p-hidroxibenzóico, glicosídeo: taraxacosídeo. Os constituintes característicos são: sesquiterpeno, incluindo amargo eudesmanolido tetrahidroridentina B e taraxacolídeo β-d-glucopiranolado, e os germacranolidos, ácido taraxínico β-d-glucopiranosídeo e ácido 11,13-dihidrotaráxico β-d-glucopiranosídeo (Figura 6). Também estão presentes os derivados do ácido p-hidroxifenilacético, taraxacosido, os triterpenos, taraxasterol, ψ-taraxasterol e taraxerol; e inulina (2–40%) (26-28).

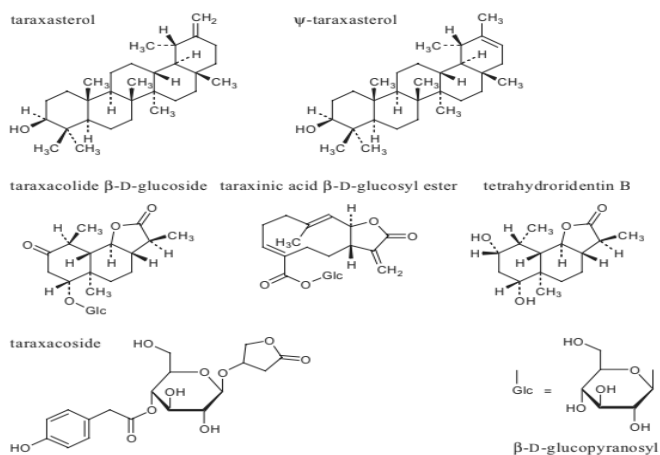


Figura 6: Estruturas químicas dos principais constituintes de *T. officinale*
 Fonte: WHO, 2007 (29)

4.1.4 Ensaios farmacológicos

4.1.4.1 Testes pré-clínicos

Ação Colerética. A administração intragástrica de um extrato aquoso ou de etanol a 95% da planta inteira (a dose não é específica) para ratos aumentou 40% na secreção de bÍlis (37).
Atividade hepatoprotetora. Os efeitos protetores da raiz de *Taraxacum officinale* contra danos hepáticos por álcool foram investigados em células HepG2 / 2E1 e rato ICR. Quando um aumento na produção de espécies reativas de oxigénio foi induzido por etanol 300 mM *in vitro*, a viabilidade celular foi drasticamente diminuída em 39%. No entanto, na presença de extrato de água quente da raiz de *T. officinale* nenhum dano hepatocítico foi observado nas células tratadas com etanol, enquanto o extrato de etanol não apresentou potente atividade hepatoprotetora. Os ratos que receberam extrato de água quente da raiz de *T. officinale* (1 g / kg pc / dia) com etanol revelaram prevenção completa da hepatotoxicidade induzida por álcool, conforme evidenciado pelas reduções significativas de aspartato aminotransferase sérica, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e atividades de lactato desidrogenase em comparação com o etanol sozinho administrado nos ratos. Quando comparados ao grupo tratado apenas com etanol, os ratos que receberam etanol mais extrato de água quente da raiz de *T. officinale* exibiram aumentos significativos nas atividades antioxidantes hepáticas, incluindo catalase, glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase, glutathione reductase e glutathione. Além disso, a melhoria dos níveis de malondialdeído indicou efeitos protetores do extrato de água quente da raiz de *T. officinale* contra danos ao fígado mediados pelo álcool *in vivo*. Esses resultados sugerem que o extrato aquoso da raiz de *T. officinale* tem ação protetora contra a toxicidade induzida pelo álcool no fígado por elevar os potenciais antioxidantes e diminuir a peroxidação lipídica (38).

Atividade antiviral contra vírus hepatite B. O vírus da hepatite B (HBV) causa hepatite, que evolui para doenças hepáticas fatais e continua ser um problema de saúde global. Os tratamentos atuais para a hepatite B crónica não conseguem curar a doença. Assim, novos medicamentos antivirais devem ser desenvolvidos. Neste estudo, os efeitos de inibição viral do dente-de-leão e taraxasterol foram avaliados na linha celular HepG2.2.15. *Taraxacum*

officinale (L.) Weber ex F.H.Wigg. com o nome em inglês dandelion é usada como uma erva tradicional para doenças do fígado e como um agente antiviral comum. Taraxasterol é um dos compostos ativos do dente-de-leão. A secreção de DNA de vírus hepatite B e de antígeno localizado na superfície de vírus hepatite B (HBsAg) foi detectada por PCR quantitativo por fluorescência (qPCR) e ELISA, respectivamente. O HBsAg intracelular foi detectado por imunofluorescência. A fim de demonstrar o potencial do mecanismo da atividade antiviral, os níveis de expressão da proteína de ligação do trato polipirimidina 1 (PTBP1) e sirtuína 1 (SIRT1) do hospedeiro foram detectados com Western blotting e qPCR. O dente-de-leão e o taraxasterol reduziram efetivamente a secreção de HBsAg, HBeAg (proteína do HBV) e o DNA do HBV nos sobrenadantes celulares e reduziram significativamente o HBsAg intracelular conforme indicado pelos resultados de imunofluorescência. Taraxasterol pode ser um dos principais componentes eficazes do dente-de-leão. Ele diminuiu significativamente os níveis de expressão da proteína de polipirimidina 1 e sirtuína 1. O presente estudo revelou que o dente-de-leão e o seu componente taraxasterol podem inibir o HBV e podem ter um potencial anti-HBV, cujos alvos potenciais eram os fatores hospedeiros polipirimidina 1 (PTBP1) e sirtuína 1 (SIRT1) (39).

4.1.4.2 Testes clínicos

Foram realizados e documentados poucos estudos clínicos, por isso é necessário investigar e realizar mais estudos com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre efeitos desta planta no sistema hepatobiliar (41).

4.1.5. Toxicidade

Não foram realizados testes adequados de genotoxicidade. Os testes de toxicidade reprodutiva e carcinogenicidade também não foram realizados (30).

A dose letal mediana intraperitoneal (LD50) de um extrato de etanol a 95% de toda a planta em ratos foi de 28,8 mg / kg pc (peso corporal) (34). Em ratos, a máxima dose tolerada de um extrato de etanol a 50% de toda a planta administrada pela via intraperitoneal foi de 500,0 mg / kg pc (peso corporal) (35). Sem sinais visíveis de toxicidade foram observados em coelhos após a administração intragástrica da planta inteira em pó em doses de 3-6 g / kg de peso corporal por dia até 7 dias (36).

4.1.6. Uso medicinal

Formas de uso, posologia e via de administração. De acordo com a EMA as composições qualitativas e quantitativas, formas farmacêuticas são seguintes:

- Extrato seco (DER 5,6-8,4: 1), solvente de extração etanol 60% (V / V);
- Extrato líquido (DER 1: 0,9-1,1), solvente de extração etanol 30% (V / V);
- Extrato líquido (DER 0,75: 1), solvente de extração etanol 30% (m / m);
- Suco expresso (DER 1: 0,5-0,8) de flor fresca, raiz, erva de *T. officinale*.

Para uso oral são feitas as preparações fitoterapêuticas em formas de dosagem sólidas ou líquidas e substâncias de ervas trituradas como chá.

São produzidos medicamentos tradicionais à base de plantas para o alívio de sintomas relacionados a distúrbios digestivos leves (sensação de plenitude abdominal, flatulência e digestão lenta) e perda temporária da apetite (30). Há vários usos que são descritos nas farmacopéias e nos documentos bem estabelecidos para estimular a diurese (31, 32), aumentar o fluxo biliar e estimular o apetite, e para o tratamento da dispepsia (31).

Indicação:

- Raiz seca triturada com erva, 3-4 g como decocção ou 4-10 g como infusão até 3 vezes/dia;
- 1 comprimido revestido, 300 mg de extrato seco, 2 vezes ao dia ou 1-2 comprimidos revestidos, 150 mg de extrato seco cada, 3 vezes ao dia;
- Extrato líquido 90 gotas (90 gotas = 3,15 ml = 3,31 g), 3 vezes ao dia;
- Extrato líquido 35 gotas (35 gotas = ca. 1 ml = 1 g), 3 vezes ao dia;
- Suco expresso de *T. officinale* com flor fresca e raiz com herba, dose única de 10 ml, 3 vezes ao dia.

O uso em crianças menores de 12 anos não é recomendado.

4.1.7. Contraindicações

A família Asteraceae (Compositae) é contraindicada às pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a planta, obstruções dos dutos biliares, colangite, cálculos biliares, úlcera péptica ativa.

O uso em pacientes com insuficiência renal e / ou diabetes e / ou insuficiência cardíaca devem ser evitados por causa de possíveis riscos devido à hipercalemia. O uso em crianças menores de 12 anos não é recomendado.

A segurança durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Na ausência de dados suficientes, o uso durante a gravidez e lactação não é recomendado (30).

4.1.8. Interações

Uma diminuição na concentração plasmática máxima de ciprofloxacina foi observada em ratos tratados com administração oral concomitante de 2,0 g / kg pc (peso corporal) de um extrato aquoso de toda a planta e 20,0 mg / kg pc (peso corporal) de ciprofloxacina (33).

4.2. Rosmarinus officinalis L.

4.2.1. Identificação

Classificação

Nome Científico: *Rosmarinus officinalis* L.

Sinónimos: *Rosmarinus officinalis* L.

Nomes Populares: Alecrim, Alecrim-da-horta, Alecrim-de-cheiro, Alecrim-de-jardim, Alecrim-rosmarinho, Alecrim-rosmarino, Alecrinzeiro, Erva-da-graça, Libanotis, Rosmarino



Figura 7: *Rosmarinus officinalis* L.

Fonte:jb.utad.pt (56)

Família: : Lamiaceae

Partes Utilizadas: flores, folhas.

Distribuição geográfica. O alecrim é uma espécie arbustiva, muito ramificada, que pode alcançar 1,5 metros de altura. O seu nome científico *Rosmarinus* significa em latim “orvalho que vem do mar”. Essa denominação foi dada pelos romanos devido ao aroma da planta, que vegetava espontaneamente em regiões litorâneas. Ele é nativo da região mediterrânea e apresenta adaptações típicas das plantas daquela região, que recebem ventos, salinidade marítima e crescem sobre um solo pobre e pedregoso. Origem: Mediterrâneo, Inglaterra, Estados Unidos e México. Deve ser cultivado sempre nas regiões do sol pleno, em solo perfeitamente drenável. A planta adapta-se facilmente aos solos pobres, arenosos e pedregosos. Quanto mais sol o alecrim receber, tanto mais pungente e forte será o aroma das suas folhas. Assim, evite cultivá-lo em locais com baixa luminosidade natural. Em apartamentos, o ideal é plantar próximo a janelas iluminadas, de face norte, leste e oeste. Tolerante ao frio do inverno, vento e geadas, assim como a salinidade de regiões litorâneas. As podas estimulam o adensamento da planta, e devem se iniciar ainda na formação das mudas, através do beliscamento da ponta dos ramos. Multiplica-se facilmente por estacas postas a enraizar em substrato húmido, durante a primavera ou por sementes.

4.2.2. Descrição botânica

Características macroscópicas. Assim as hastes do alecrim são lenhosas e as folhas são filiformes, pequenas e sempre verdes na parte superior e esbranquiçadas no verso, com pêlos finos e curtos. As folhas são muito aromáticas, mas é possível sentir o seu aroma só de chegar perto da planta. As flores são axilares e podem ser azuis, brancas, roxas ou róseas. Floresce durante o ano todo. São muitas as variedades de alecrim, com tamanhos maiores ou menores e cores diferentes de folhas e flores.

Um subarbusto perene, espesso, baixo, muito ramificado, que atinge uma altura de cerca de 1m. Folhas coriáceas com margem franjada, 1,0-2,5 cm de comprimento, aromático, perene, oposto, séssil, linear e coriáceo. Os ramos antigos são castanhos. As inflorescências espiciformes de fluxo azul claro ou lilás claro, as manchas roxas com os dois estames projetam-se muito além da corola (Figura 7) (42-44).

Características microscópicas. A epiderme superior contem as células poligonais de contorno reto. Os tricomas tectores em forma de estrela com tamanhos entre 54-111,6 µm de comprimento, tricomas glandulares com tamanhos de 43,2 a 64,8 µm.

Propriedades organolépticas. O odor é característico desta espécie (45).

4.2.3. Compostos químicos

O material vegetal de interesse é óleo essencial, que é, em geral, límpido, móvel, de incolor a amarelo pálido (45). A análise cromatográfica de gás do óleo de alecrim espanhol mostrou a presença de seguintes constituintes: A-pineno (18–26%), canfeno (8–12%), B-pineno (2,0–6,0%), B-mirceno (1,5– 5,0%), limoneno (2,5–5,0%), 1.8-cineol (16,0–25,0%), p-cimeno (1,0– 2,2%), cânfora (13,0–21,0%), acetato de bornil (0,5–2,5%), A-terpineol (1,0–3,5%), borneol (2,0–4,5%) e verbenona (0,7–2,5%) (45).

O óleo de alecrim do Marrocos e da Tunísia contém: A-pineno (9-14%), canfeno (2,5-6,0%), B-pineno (4,0-9,0%), B-mirceno (1,0- 2,0%), limoneno (1,5-4,0%), 1,8-cineol (38,0-55,0%), p-cimeno (0,8- 2,5%), cânfora (5,0-15,0%), acetato de bornil (0,1-1,5%), A-terpineol (1,0-2,6%), borneol (1,5-5,0%) e verbenona (0,4%) (45). Os principais constituintes do óleo de alecrim são cânfora (5-31%), 1,8-cineol (15-55%), A-pineno (9-26%), borneol (1,5-5,0%), canfeno (2,5-12,0%), B-pineno (2,0-9,0%), limoneno (1,5-5,0%), verbenona (2,2-11,1%), B-cariofileno (1,8-5,1%) e mirceno (0,9-4,5%) (42, 46, 47). As estruturas de 1,8-cineol, borneol e cânfora são apresentadas na Figura 8.

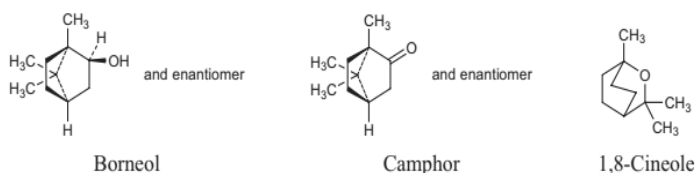


Figura 8: Estruturas químicas dos principais constituintes de

R.officinalis (L.) Fonte: WHO, 2009 (48)

4.2.4. Ensaio farmacológicos

4.2.4.1. Testes pré-clínicos

Ação colerética. A causa tradicional do uso de *Rosmarinus officinalis* está relacionada com a sua atividade nos sistemas urinária e hepatobiliar, sendo última mais evidenciada. Foram feitos estudos com o objetivo de avaliar os efeitos de alecrim e dos seus constituintes na secreção da bÍlis dos ratos. Também pretendia-se conhecer melhor a sua atividade hepatoprotetora. Os investigadores chegaram à conclusão que a planta possui efeitos hepatoprotetores e ação colerética. Esta manifesta-se melhor nos gomos recentes nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg. As outras partes da planta estimulam a ocorrência de fluxo biliar. No entanto, a planta inteira na proporção de 1500 mg/kg não apresentou nenhum efeito hepatoprotetor (57).

Depois da administração do óleo essencial, o aumento da secreção da bÍlis e a presença dos glicolatos na mesma não produziram a linearidade entre doses e efeitos.

Por meio de liofilização e solução aquosa, foram feitos extractos de gomos jovens e de planta inteira de *R. officinalis*, com propósito de avaliar os seus efeitos hepatoprotetores nos ratos. Os extractos de etanol preparados na base de gomos mostraram uma ação colerética que dependia significativamente da dose e que era mais ativa do que os extractos feitos a partir da planta inteira.

O extracto alcoólico de 15% de flores de *R. officinalis* foi testado nos porquinhos-da-Índia através da fístula biliar. A investigação mostrou um aumento de fluxo biliar devido efeito colerético mais rápido. Alta toxicidade existente nos ratos não foi revelada na dose de 2 g/kg por via intraperitoneal (57).

Atividade hepatoprotetora. Os efeitos antihepatotóxicos e antimutagênicos do óleo essencial foram comparados com os extratos das folhas de etanol *in vivo* usando tetracloreto de carbono (CCl₄) e ciclofosfamida como compostos hepatotóxicos e mutagênicos. Os resultados do estudo mostraram que a administração intragástrica de 1,5 g / kg peso corporal

do óleo essencial ou do extrato da folha para ratos por 3 semanas, protegeram os animais contra CCl₄. Os resultados foram semelhantes aos obtidos quando foi usada a silimarina como o componente de controle (53). Os resultados mostraram melhoria da maioria dos parâmetros séricos e hepáticos estudados e foram confirmados por histopatologia do tecido hepático. A atividade hepatoprotetora do óleo essencial não era tão boa como a do extrato da folha. No entanto, o pré-tratamento intragástrico dos ratos por 7 dias com o óleo essencial (1,1 mg / g peso corporal) reduziu mitodepressão da ciclofosfamida induzida nas células da medula óssea (53).

4.2.4.2. Testes clínicos

Apesar de serem feitos muitos testes clínicos sobre o efeito antioxidante para pele e alopecia, não houve uma investigação desenvolvida e suficiente sobre efeitos hepatoprotetores e coleréticos (57).

4.2.5. Toxicidade

Os efeitos embriotóxicos da d-cânfora foram investigados em ratos e coelhos após a administração intragástrica para o tratamento de desregulações circulatórias hipotônicas. Nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada quando d-cânfora foi administrada por via oral a ratas grávidas durante o período fetal de organogênese em doses de 1mg / kg peso corporal por dia e para coelhas grávidas em doses de 681 mg / kg peso corporal por dia. Para ratos o nível de não ocorrência do efeito para o organismo fetal foi acima de 1 mg / kg peso corporal e para os coelhos acima de 681 mg / kg peso corporal. A alta dose, cerca de 1 mg / kg peso corporal por dia, resultou em sinais de toxicidade como convulsão clônica, pilo-ereção, motilidade reduzida e ganho do peso corporal. Em coelhos fêmeas, administração intragástrica de uma dose elevada (681 mg / kg peso corporal por dia) resultou em redução do ganho de peso corporal e consumo de alimentos. Nenhum aumento na incidência de variações, atrasos ou malformações foi observada em qualquer um dos descendentes em qualquer uma das doses, nem mesmo na maior dose testada (rato: 1000 mg / kg pc por dia; coelho: 681 mg / kg pc por dia).

A dose máxima diária de cânfora para uso terapêutico humano é aproximadamente 1,43 mg / kg de peso corporal. Portanto, nas presentes condições de teste a proporção terapêutica está acima de 450 para o ponto final de embriotoxicidade com ampla margem da segurança (54). Uma vez que d-cânfora é apenas um dos constituintes químicos do óleo essencial, a relevância desses dados para a toxicidade do óleo essencial precisa de ser investigada.

4.2.6. Uso medicinal

Formas de uso, posologia e via de administração. As formas de uso de *R. officinalis* para fins medicinais são:

1. Substância de erva:

- Folha seca inteira ou fragmentada.

2. Preparações de ervas:

- Substância vegetal triturada;

- Extrato (DER 1: 17,5-18,9), solvente de extração: vinho licoroso;

- Extrato (DER 1: 12,5-13,5), solvente de extração: vinho licoroso;

- Suco expresso (DER 1: 1,8-2,2) de erva recente;
- Extrato líquido (DER 1: 1), extração solvente etanol 45% V / V

A substância à base de plantas e/ou ervas trituradas é usada como chá e como aditivo de banho.

Há preparações fitoterapêuticas em formas de dosagem sólidas ou líquidas para uso oral (55). Também é usado como colagogo, diaforético, digestivo, diurético, emenagogo, laxante e um tônico (49-51), no tratamento da dor de cabeça, distúrbios menstruais, queixas menstruais nervosas, cansaço, memória defeituosa, entorses e contusões (52).

Posologia:

1. Substância à base de ervas como preparação de chá: Dose diária: 2-6 g Dose única: 1-2 g em 150-250 ml de água fervente, para tomar 2-3 vezes ao dia.
2. Extrato (DER 1: 17,5-18,9), solvente de extração: vinho licoroso de 10 a 20 ml 2-3 vezes ao dia.
3. Extrato (DER 1: 12,5-13,5), solvente de extração: vinho licoroso: 20 ml 1-2 vezes ao dia.
4. Suco expresso (DER 1: 1,8-2,2): 5 ml contendo suco 100% expresso 2-3 vezes ao dia.
5. Extrato líquido (DER 1: 1, etanol a 45% V / V): 2-4 ml diariamente (55).

4.2.7. Contraindicação

Rosmarinus officinalis é contra-indicado em casos de hipersensibilidade, alergia, obstrução do ducto biliar, colangite e cálculos biliares (55). Não deve ser usado em pacientes que têm asma brônquica ou bronquite ou a pele danificada, como nos casos de queimaduras, lesões ou erupções cutâneas (48). O uso em crianças menores de 12 anos não é recomendado devido à falta de dados adequados (55). Devido à falta de dados de segurança, o uso do medicamento durante a amamentação não é recomendado.

4.2.8. Interações

Embora não tenham sido relatadas interações medicamentosas, o cineol, o principal fator constituinte do óleo, é conhecido por induzir enzimas metabólicas do fígado em animais. Portanto, o óleo pode interagir com outros medicamentos prescritos (48). A planta é anti-mutagênica em ratos tratados com ciclofosfamida (53).

4.3. Glycyrrhiza glabra L.

4.3.1. Identificação

Classificação

Nome Científico: *Glycyrrhiza glabra* L.

Sinónimos: *Liquiritiae officinalis* Moench

Nomes Populares: glicirrizza, salsa, regoliz, regaliz, pau-doce, raiz-doce, alcaçus, alcaçuz-da-europa, alcaçuz-glabro, madeira-doce; deutsches süssholz (alemão),



Figura 8: *Glycyrrhiza glabra* L.

Fonte:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124166417000602> (58).

orozus e regalicia (espanhol),
licorice (inglês), liquirizia comune (italiano)

Nome latino: Liquiritae radix

Família: Fabaceae

Partes Utilizadas: raízes

Distribuição geográfica. Aparece espontaneamente no Sudoeste e Centro Asiático, assim como no Sudoeste Europeu e atualmente é cultivado em Espanha, Itália e Alemanha, adapta-se bem nas regiões com solos férteis, siliciosos e sem serem húmidos (59).

4.3.2. Descrição botânica

Características macroscópicas. Planta perene, que cresce até 1m de altura, ereta, com alto desenvolvimento das raízes estoloníferas. As folhas são compostas por 9-17 folhetos imparipinados alternativos, de oblongo a elíptico-lanceolado, agudo ou obtuso, racemos soltos, mais curtos que as folhas. As flores com 1cm de comprimento. Vagens planas, oblongas a lineares, 1–3 cm de comprimento por 6 mm de largura, echinate glandular mais ou menos denso com muitas sementes ou abreviado (Figura 8) (60, 61).

Material vegetal de interesse são raiz seca e rizoma.

A variedade comercial, *G. glabra* var. *typica* Regel & Herd, conhecido como espanhol alcaçuz, consiste geralmente em raízes e rizomas, em pedaços quase cilíndricos até 1m de comprimento e 5–20 mm de diâmetro, externamente a casca é de cinza acastanhada a castanha escura, enrugado longitudinalmente, ocasionalmente apresentando em pequenos botões escuros, em rizomas, em pequenas cicatrizes circulares ou transversais nas raízes. A raiz descascada é amarela, lisa, fibrosa, finamente estriada, a fratura fibrosa na casca, internamente amarela brilhante. Um anel de câmbio distinto separa a casca cinza amarelada da madeira finamente irradiada, a medula central existe apenas nos rizomas (60, 62, 63).

A variedade comercial, *G. glabra* var. *glandulifera* (Wald et Kit) Regel & Herd, conhecido como alcaçuz russo, é constituído principalmente de raízes em pedaços cilíndricos um pouco afinado e às vezes dividido longitudinalmente com 15–40 cm de comprimento e 1–5 cm em diâmetro. A coroa alargada da raiz pode atingir até 10cm de diâmetro, externamente a raiz não descascada é de cor castanha-arroxeadada, um pouco escamosa com cicatrizes no caule e no topo. A raiz descascada é amarelada, grosseiramente estriada, a fratura como do tipo espanhol, internamente amarela e irradiada (60).

Características microscópicas. No corte transversal a cortiça é espessa, castanha ou castanha-arroxeadada, formada por várias camadas de células das paredes finas com poligonais achatados. O córtex da feloderme na raiz é um pouco estreito, as fibras amarelas das células do parênquima contêm prismas de oxalato de cálcio. O floema é largo, amarelo, atravessado por numerosos raios medulares parenquimatosos, tem de 1 a 8 células de largura e é constituído por numerosos grupos radiais de fibras, cada um envolvido por um conjunto das células parenquimatosas. Cada célula geralmente contém um prisma de oxalato de cálcio e camadas da parênquima alternando com tecido de peneira, este último ocasionalmente é obliterado, aparecendo como estruturas irregulares refractivas, as fibras do floema são muito longas com lúmen muito estreito e as paredes estratificadas, fortemente espessadas que são celulósicas na parte interna do floema e ligeiramente lignificado na parte externa. O xilema é

amarelo, irradiando distintamente, os raios do xilema são constituídos por pequeno parênquima amarelo pálido, os grupos das fibras semelhantes aos do floema, mas são mais lignificados e cercados por uma bainha de cristal, traqueídeos e grandes vasos lumínicos largos, de 80 a 200 µm de diâmetro, com espessura das paredes reticuladas amarelas ou com numerosas cavidades com bordas ovais em forma de fenda abertas. As outras células do parênquima contêm pequenos grânulos de amido, redondos ou ovais. A medula, somente em rizoma, é amarela escura e parenquimatosa. A raiz tem 4 arcos primários xilema sem medula e mostra 4 raios medulares primários e largos, irradiando do centro em ângulos retos entre si. No alcaçuz descascado a cortiça, o córtex e às vezes parte do floema estão ausentes (60). **Propriedades organolépticas.** Das partes de *Glycyrrhiza glabra* L. têm grande interesse os rizomas e as raízes secas, sendo estas cerca de 50 vezes mais doces em comparação com o açúcar (59). O odor é ligeiro e característico, gostoso e muito doce (60).

4.3.3. Compostos químicos

Os principais constituintes são saponinas triterpênicas. A glicirrizina (ácido glicirrízico e ácido glicirrizínico) é o componente principal (2–9%). Os componentes menores ocorrem em proporções que variam dependendo da espécie e localização geográfica (64–67). A glicirrizina é uma mistura de sais de potássio e cálcio (68). É um monodesmosídeo, que na hidrólise liberta duas moléculas de ácido d-glucurônico, o ácido glicirrético (glicirretínico) e a aglicona (enoxolona) (69). A glicirrizina é geralmente considerada como o princípio ativo da raiz de *Glycyrrhiza glabra* L. e é responsável pela sua doçura, que é 50 vezes maior do que a da sacarose (67). Os constituintes flavonóides incluem liquiritigenina e isoliquiritigenina (Figura 9).

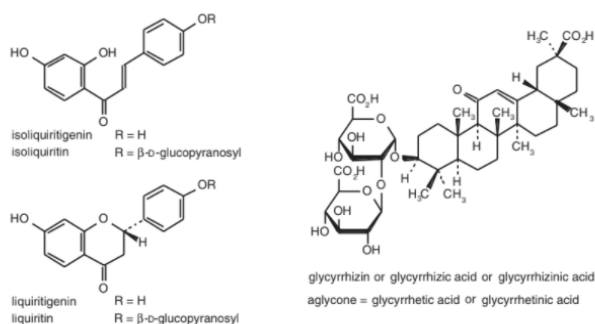


Figura 9: Estruturas químicas dos principais constituintes de *Glycyrrhiza glabra* L.

Fonte:WHO, Monographs, 1999 (70)

4.3.4 Ensaios farmacológicos

4.3.4.1 Testes pré-clínicos

Ação colerética. Não foram realizados e documentados nenhuns estudos sobre ação colerética da planta.

Atividade hepatoprotetora. A glicirrizina reduz a ação tóxica do tetracloreto de carbono e citotoxicidade induzida por galactosamina em hepatócitos de ratos cultivados, através da sua atividade antioxidante (68, 67). A glicirrizina inibe a liberação da histamina dos mastócitos no rato e prevenção das lesões hepáticas induzidas por tetracloreto de carbono e citotoxicidade mediada por macrófagos (67). Foi feita uma administração intragástrica de uma fração de flavonóide isolada da raiz de *glycyrrhiza* para ratos protegidos contra

hepatotoxicidade do tetracloreto de carbono (71). A glicirrizina protegeu o aparelho hepático por meio de seus efeitos de estabilização da membrana (67).

Atividade antiviral. A maioria dos estudos farmacológicos das saponinas de *Glycyrrhiza glabra* L. concentra-se no principal constituinte glicirrizina e aglicona, o ácido 18 β -glicirretínico. Esses dois compostos desempenham extensas atividades biológicas, incluindo antiulcérico, antiinflamatório, antialérgico, antioxidante, antiviral, anticarcinogênico, atividades antitrombótica, antidiabética, hepatoprotetora e neuroprotetora. Recentemente, a glicirrizina tem sido usado como um agente terapêutico para várias doenças virais, incluindo hepatites crônicas B e C, bem como a síndrome da imunodeficiência adquirida humana (HIV) (78).

Glycyrrhizina

Os compostos de *Glycyrrhiza* têm sido usados há muito tempo no tratamento de doenças virais crônicas hepatites na China e no Japão, mas o possível mecanismo da atividade antiviral permanece desconhecido.

A glicirrizina inibe *in vitro* o crescimento de uma série de vírus, incluindo a imunodeficiência humana vírus. Foi sugerido que a glicirrizina tem um efeito sobre o crescimento viral, possivelmente através de um inibição da ligação da partícula viral à membrana celular, os mecanismos de replicação ou por meio dos mecanismos celulares de transdução. A glicirrizina foi relatada como a mais ativa na inibição da replicação do coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS).

Extratos de *G. glabra*

Os efeitos antivirais *in vitro* foram observados contra os vírus que causam as infecções do trato respiratório, como influenza vírus e o vírus corona da síndrome respiratória aguda grave (SARS), o vírus da hepatite B e vírus Epstein Barr, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da encefalite japonesa e herpes vírus simplex, que causam encefalite (78).

4.3.4.2 Testes clínicos

Atividade antiviral. Era avaliado o efeito terapêutico do extrato Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) na disfunção hepática associada à infecção por citomegalovírus (CMV) em indivíduos imunocompetentes. SNMC é uma solução intravenosa composta por 0,2% de glicirrizina (GL), 0,1% de cisteína e 2,0% de glicina em solução salina. GL é um extrato aquoso de raiz de alcaçuz (*Glycyrrhizae radix*). A disfunção hepática em 4 casos melhoraram e CMV desapareceu das amostras urinárias após a administração de GL por via intravenosa durante 12 meses. O SNMC pode ser usado para o tratamento de pacientes com SARS. O carcinoma hepatocelular (HCC) ocorre em pacientes com fígado afetado pelo RNA vírus da hepatite C. Um estudo retrospectivo foi realizado para avaliar o efeito preventivo de longo prazo do Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) no desenvolvimento de HCC. SNMC é um medicamento japonês comumente administrado a pacientes com hepatite C crônica para melhorar a alanina aminotransferase (ALT) sérica. De 453 pacientes diagnosticados com hepatite C crônica no estudo hospitalar entre janeiro de 1979 e abril de 1984. Os 84 pacientes (Grupo A) foram tratados com SNMC que era administrado numa dose de 100 ml por dia durante 8 semanas, depois 2–7 vezes por semana durante 2–16 anos (mediana 10,1 anos).

Outro grupo de 109 pacientes (Grupo B) não foram tratados por SNMC ou interferon para um longo período de tempo (mediana 9,2 anos) e receberam outro medicamento (como vitamina K). Os pacientes foram monitorados e a incidência cumulativa de HCC e fatores de risco para HCC foram examinados.

As taxas de incidência cumulativa de HCC do 10º ano para os Grupos A e B foram de 7% e 12%, respectivamente, e as taxas do 15º ano foram de 12% e 25%. Segundo os dados da análise, o risco relativo da incidência de HCC em pacientes não tratados por SNMC (Grupo B) foi de 2,49 vezes maior em comparação com a dos pacientes tratados por esse medicamento (Grupo A). Os investigadores concluíram que a administração de SNMC a longo prazo no tratamento da hepatite C crônica foi eficaz na prevenção da carcinogênese hepática (78).

4.3.5.Toxicidade

Nos estudos de toxicidade, a glycirrizina (sal de amônio) exibiu alguma embriotoxicidade para o feto do rato em desenvolvimento, mas estes efeitos foram considerados menores. Esses efeitos apareceram nas doses de 100 e 250 mg/kg de amônio de glicirrizina de 7º ao 20º dia de gravidez (anormalidades dos tecidos moles, principalmente hemorragias renais e externas) e na dose de 1000 mg/kg de ácido 18β-glicirretínico a partir do 13º dia de gestação (redução significativa no conteúdo corporal lamelar dos pulmões e número reduzido de corpo lamelar alveolar e aglomerados de surfactantes, mas nenhum aumento aparente na malformação ou taxa de mortalidade fetal) (72).

Outro estudo mostrou que 100 mg / kg de extrato de Glycyrrhiza repetido por 7 dias também pode agravar a perda de peso corporal e malformações dos fetos, exposto a ciclofosfamida no interior do útero (72).

4.3.6.Uso medicinal

Formas de uso, posologia e via de administração. De acordo com a EMA as composições qualitativas e quantitativas, formas farmacêuticas são seguintes:

- 1.Substância vegetal triturada;
- 2.Extrato macio (DER 1: 0,4-0,5), extração de água;
- 3.Extrato macio (DER 3: 1), extração de água;
- 4.Extratos secos que correspondem às preparações mencionados em 2) e 3)

A substância das ervas trituradas usa-se como um chá de erva. As preparações fitoterápicas em formas de dosagem sólidas ou líquidas servem para o uso oral (72).

O medicamento tradicional à base de plantas toma-se para o alívio de sintomas digestivos, incluindo sensação de queimação e dispepsia, também é usado como um expectorante na tosse associada ao resfriado. O produto não pode ser tomado durante muito tempo (72).

Indicação:

- a) substância vegetal triturada na forma de chá: 1,5 - 2 g em 150 ml de água fervente como uma infusão ou decocção, de 2 a 4 vezes ao dia, após a refeição;
- b) extrato macio (DER 1: 0,4-0,5) 32 mg toma-se 2-3 vezes ao dia para uso oral. Não pode exceder os 360 mg (32 mg 5 vezes) por dia;

- c) extratos secos correspondentes às doses em a) e b);
d) Extrato macio (DER3:1)1,2-1,5 g 3-4vezes ao dia.

Não deve ser usado mais de 4 semanas (72).

4.3.7 Contraindicações

O medicamento é contraindicado para as pessoas com hipersensibilidade à substância ativa (72), também para pacientes com hipertensão, distúrbios colestáticos ou cirrose do fígado, hipocaliemia ou insuficiência renal crônica e durante a gravidez (68, 73).

Nenhuma reação adversa foi associada ao medicamento quando usado na dosagem recomendada. O uso prolongado (6 semanas) com as doses excessivas (50g / dia) pode levar a pseudoaldosteronismo, que inclui depleção de potássio, retenção de sódio, edema, hipertensão e ganho de peso (68, 74, 75), em casos raros - mioglobinúria e pode ocorrer miopatia (76).

4.3.8. Interações

Não deve ser administrado durante tempo prolongado com diuréticos tiazídicos e de ansa ou glicosídeos cardíacos, porque aumenta a perda de potássio (73). Por reduzir a excreção de sódio e água, a eficácia dos medicamentos usados no tratamento da hipertensão pode ser reduzida. A raiz de Glycyrrhiza não deve ser administrada em conjunto com espironolactona ou amilorida (77).

A Glycyrrhiza pode neutralizar ação anti-hipertensivo dos medicamentos prescritos. Não deve ser usado em conjunto com diuréticos, glicosídeos cardíacos, corticosteróides, estimulantes laxantes ou outros medicamentos que podem agravar o desequilíbrio eletrolítico (72).

4.4. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees.

4.4.1. Identificação

Classificação

Nome Científico: *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees.;

Sinónimos: *Justicia latebrosa* Russ., *J. paniculata* Burm.f.,
J. stricta Lam. ex Steud (1, 2).

Nomes Populares: Chuan Xin lian é o nome chinês, Kalmegh na Índia, Mahatita, o que significa Rei de bitters, é outro nome indiano comum, chirayta Verde, equinácea indiano ou o Creat

Família: Acanthaceae

Partes Utilizadas: partes aéreas secas.

Distribuição geográfica. Amplamente encontrado e cultivado na Ásia tropical e subtropical, sudeste da Ásia e Índia (84).



Figura 10: Partes aéreas de *A. paniculata*

Fonte:

<http://tropical.theferns.info/image.php?id=Andrographis+paniculata> (98)

4.4.2. Descrição botânica

Características macroscópicas. Um herbáceo anual, ereto, cresce até 1m de altura. A haste agudamente quadrangular, muito ramificada. As folhas simples, opostas, lanceoladas, glabras, de 2 a 12 cm de comprimento e de 1 a 3 cm de largura, o vértice agudo, a margem inteira ligeiramente ondulada, pecíolo curto. Inflorescência patente, terminal e axilar na panícula com 10 a 30 mm de comprimento, bráctea pequena, pedicelo curto. Sépala de 5 partículas, pequena e linear. O lábio superior da flor é oblongo, branco com um topo amarelado, o lábio inferior amplamente cuneiforme, trilobado, branco com marcações violetas. Dois estames estão inseridos na garganta e distantes, a antera é barbuda. O ovário superior é constituído por 2 células. A cápsula ereta é linear-oblonga, de 1 a 2 cm de comprimento e de 2 a 5 mm de largura, comprida. As sementes são pequenas (79, 81, 82).

Características microscópicas. A epiderme superior da folha não tem estomas, mas estão presentes os tricomas glandulares que são unicelulares e tricomas multicelulares raros, cistólitos bastante grandes, que se formam nos litocistos também de tamanhos superiores (27-30 mm de espessura, 96–210 mm de comprimento e até 49 mm de largura), o colênquima na nervura central encontra-se abaixo da epiderme. As células do parênquima são esponjosas, os feixes vasculares de xilema são lignificados na parte superior e o floema é lignificado na parte inferior. Os vasos são espirais, escalariformes e reticulados. A epiderme da parte inferior da folha tem uma camada de células de paredes onduladas, estomas diacíticos, os tricomas de 36 mm de diâmetro e de 180 mm de comprimento e cistólitos estão presentes. A haste apresenta a epiderme que possui tricomas glandulares e não glandulares.

O colênquima é denso nos cantos das hastes e o parênquima contém cloroplastos. A endoderme é composta por uma camada das células de paredes espessas. Os vasos espirais do xilema que estão na madeira são escalariformes e furados. A medula é composta por grande número das células do parênquima. Pequenos cristais aciculares de oxalato de cálcio existem na medula e nas células corticais do caule e da folha (79, 81).

Propriedades organolépticas. O odor é leve e característico. O sabor é intensamente amargo (79, 81).

4.4.3. Compostos Químicos

Os principais constituintes da planta são as lactonas diterpênicas (livres e nas formas glicosídicas) incluindo andrographolide, desoxyandrographolide, 11,12-didehydro-14-desoxyandrographolide, neoandrographolide, andrographiside, desoxyandrographiside e andropanosídeo (79,83). As estruturas do andrographolide e lactonas diterpênicas relacionadas são apresentadas na Figura 11.

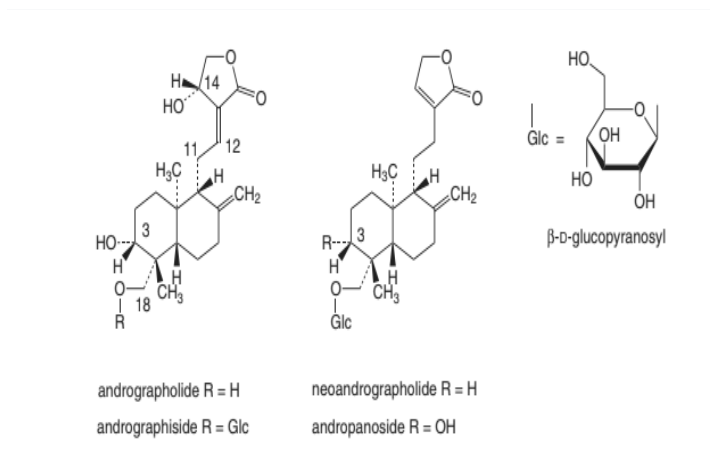


Figura 11: Estruturas químicas dos principais constituintes de *A. paniculata*
 Fonte: WHO, 2002 (84)

4.4.4. Ensaios farmacológicos

4.4.4.1. Testes pré-clínicos

Ação colerética. Não foram realizados e documentados nenhuns estudos sobre ação colerética da planta.

Atividade hepatoprotetora. As partes aéreas e os seus constituintes andrographolides possuem atividades anti-hepatotóxicas *in vitro* e *in vivo* (85-89). A administração intraperitoneal de um extrato metanólico das partes aéreas (861,3 mg/kg de peso corporal) nos ratos reduz hepatotoxicidade provocada por tetracloreto de carbono (CCl₄) e mostra a ação reversível das alterações histopatológicas no fígado, provocadas por CCl₄. A administração intraperitoneal de andrographolide (100 mg/kg de peso corporal) nos ratos inibiu o efeito de CCl₄, que aumenta a atividade de glutamato oxaloacetato transaminase sérica, o soro glutamato piruvato transaminase, a fosfatase alcalina, a bilirrubina e os triglicerídeos hepáticos (88). Um extrato metanólico das partes aéreas (500 mg/kg de peso corporal) nos ratos, induzido por via intraperitoneal, também mostrou os mesmos resultados. A administração intragástrica de um extrato aquoso das partes aéreas (500 mg / kg corporal peso) nos ratos tratados com etanol diminuiu a atividade das transaminases séricas e as alterações histopatológicas, provocados no fígado. Andrographolide, o principal componente anti-hepatotóxico da planta, exerceu um efeito protetor nos ratos contra hepatotoxicidade de CCl₄, D- galactosamina, paracetamol e de etanol (87). Andrographolide era mais eficaz do que silimarina, o agente hepatoprotetor padrão (86).

4.4.4.2. Testes clínicos

A administração de uma decocção das partes aéreas em pacientes com doenças infecciosas de hepatite foi relatada como proporcionador do alívio sintomático (84).

4.4.5. Toxicidade

Os ensaios mostraram que os extratos da planta não são mutagénicos *in vitro* (92) e possuem a atividade anti-mutagénica. Um extrato padronizado de *A. paniculata* não produziu toxicidade reprodutiva nos ratos após 60 dias de administração intragástrica de 20-1000 mg / kg de peso corporal por dia (93).

4.4.6. Uso medicinal

Formas de uso, posologia e via de administração. De acordo com a EMA as composições qualitativas e quantitativas das formas farmacêuticas são as seguintes:

- Extrato de folhas (17: 1) solvente de extração: metanol ;
- Extrato de folhas e partes aéreas (10: 1) solvente de extração: etanol 75% ;
- Extrato de folhas, solvente de extração: o etanol/água (90 /10 v/v); conteúdo de andrographolide 8-10%;
- Existem também em cápsulas, comprimidos e pílulas (81). Uma cápsula que contém 85 mg de extrato é equivalente a 5 mg de andrografolides (97).

Usa-se na profilaxia e no tratamento sintomático de infecções respiratórias superiores, como a constipação comum e sinusite não complicada, bronquite e faringotonsilite (94), infecções do trato urinário inferior e diarreia aguda (96), no tratamento de disenteria bacilar, carbúnculos, colite, tosse, dispepsia, febres, hepatite, malária, úlceras bucais, feridas, tuberculose e picadas de cobras venenosas (81,83,95), também no tratamento de cólica, otite média, vaginite, doença inflamatória pélvica, frango varíola, eczema e queimaduras (83).

Indicação:

- Erva 3 g como uma decocção, duas vezes ao dia;
- Ervã em pó 1,5–3,0 g ,três vezes ao dia, após as refeições e na hora de dormir;
- Erva 3-9 g, como uma decocção em dose única conforme necessário ou dois comprimidos de 500 mg quatro vezes ao dia, após as refeições e na hora de dormir (82).

4.4.7. Contraindicações

A erva de *A. paniculata* não deve ser utilizada durante a gravidez ou lactação. Também é contra-indicada em casos de alergia conhecida a plantas da família Acanthaceae. Não há nenhuma informação disponível sobre o uso pediátrico, por isso a erva não deve ser administrada a crianças sem supervisão médico (97). As sobredosagens orais de *Andrographis* podem causar desconforto gástrico, vômitos e perda de apetite. Esses efeitos colaterais parecem ser devido ao gosto amargo de andrographolide. Podem ocorrer reações anafiláticas se o medicamento é injetado (91). Foram relatados dois casos de urticária (90).

4.4.8. Interações

Os extratos da planta *A. paniculata* podem provocar um efeito sinérgico com a isoniazida (84).

5. Conclusão

Após a realização deste trabalho é possível afirmar que recentemente houve um aumento do interesse por produtos naturais, estilo de vida saudável e substituição de produtos sintéticos por naturais. Os medicamentos não foram exceção, por isso o tratamento por meio de plantas medicinais é cada vez mais desenvolvido, prestando uma atenção especial para os problemas a nível do sistema hepatobiliar já que o fígado é o órgão alvo da toxicidade, a propriedade frequente dos produtos sintéticos mais comuns e medicamentos da síntese industrial. Devido a

estas circunstâncias a humanidade tende regressar ao uso de plantas medicinais, como o fizeram os nossos antepassados, mas com conhecimentos, informação, protocolos, regras e orientações que permitem usufruir dos benefícios de plantas e produtos vegetais e medicinais com todo o cuidado e segurança. Para atingir esta meta são cada vez mais investidos montantes elevados na investigação das novas plantas, os seus princípios curativos, os efeitos secundários, entre outros. Cresce o interesse dos institutos e indústrias farmacêuticas e dos respetivos laboratórios de investigação científica sobre os mecanismos e processos da hepatotoxicidade dos medicamentos sintetizados. De acordo com a INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) existem fatores e condições que movem a fitoterapia na direção de ser, de novo, um ramo da terapia a ser considerável: há muitos efeitos adversos de medicamentos sintetizados que foram descobertos recentemente, existe um crescimento da qualidade e dos métodos que asseguram dos medicamentos à base de plantas medicinais e também está presente uma legislação adequada para este tipo de remédios na maioria dos países desenvolvidos.

Em conclusão pode-se dizer que as plantas referidas neste trabalho merecem ser incluídas na indústria farmacêutica como fonte de matéria-prima para novos medicamentos à base de plantas no tratamento das doenças hepatobiliares.

6. Bibliografia:

1. Fabricant & Farnsworth, 2001; Bernal, Mendiola, Ibáñez & Cifuentes, 2011
2. WHO. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, V1.
3. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Andrographis. 13 February 2013.
4. Tewari, D; Mocan, A; Parvanov, ED; Sah, AN; Nabavi, SM; Huminiecki, L; Ma, ZF; Lee, YY; Horbańczuk, JO; Atanasov, AG (Aug 2017). Ethnopharmacological Approaches for Therapy of Jaundice: Part I. *Front Pharmacol.* 8:518.
5. Priyanka Sharma, Tadanobu Shimura, Jasjit K Banwait, Ajay Goel. Andrographis-mediated chemosensitization through activation of ferroptosis and suppression of β -catenin/Wnt-signaling pathways in colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 2020, p.1385–1394.
6. Thailand Clears Use of Herbal Medicine for Covid-19 Treatment. Bloomberg. 30 December 2020. Retrieved 31 December 2020.
7. Stepp, John R. «The role of weeds as sources of pharmaceuticals». *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, 92 (2–3): 163–166
8. Stepp, John R. & Moerman, Daniel E. «The importance of weeds in ethnopharmacology». *Journal of Ethnopharmacology*, 2001, 75 (1): 19–23.
9. Almeida, Mz. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. In: *Plantas Medicinais 3rd ed.*, 2011, pp. 34-66. ISBN 978-85-232-1216-2.
10. National Library of Medicine. Breath of life. Bethesda: NLM, 2012. Disponível em: https://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath_exhibit/MindBodySpirit/originframe.html
11. Nogueira, L. J.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. *Revista Virtual de Química*, v. 1, n. 3, p. 227-240.

12. World Health Organization. Traditional and alternative medicine. Geneva: WHO, 2002. (Fact Sheet, n. 271).
13. Zhang X. Regulatory Situation of Herbal Medicines. A worldwide Review. 1998. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63801/WHO_TRM_98.1.pdf
14. Association Européenne des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public (AESGP), editor. Economic and Legal Framework for Non-Prescription Medicines in Europe. Brussels: AESGP, 1996: 105-109.
15. Farinha A, Cachadinha M. Fitoterapia. Algumas considerações sobre a Legislação Portuguesa. LEF July 1994 no. 2
16. Elaine N. Marieb, Patricia Brady Wilhelm, Jon Mallatt. Anatomia Humana 7ª ed. p.733-740
17. Internal Clinical Guidelines Team. «Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis. Clinical Guideline 188» , outubro de 2014, p. 101
18. Strasberg, SM. «Clinical practice. Acute calculous cholecystitis.». The New England journal of medicine. 26 de Junho de 2008 , 358 (26): 2804-11.
19. Jones R .Oxford Textbook of Primary Medical Care . Imprensa da Universidade de Oxford.,2004 p. 758
20. Buttaro TM, Trybulski J, Polgar-Bailey P, Sandberg-Cook J. Cuidados primários: uma prática colaborativa (4 ed.). Elsevier Health Sciences.,2012, p. 690
21. Al-Tubaikh, Jarrah Ali. Medicina Interna, 2017
22. Dr. Chase's Family Physician, Farrier, Bee-keeper, e Second Receipt Book ,: Being an Inteiramente Novo e Completo Tratado . Chase Publishing Company, 1873, p. 542
23. Sullivan quilômetro, Gourley GR. Icterícia . Doenças gastrointestinais e hepáticas pediátricas . Elsevier.,ed.3 ,2011,p. 176–186.
24. Morley, Thomas. *Spring Flora of Minnesota: Including Common Cultivated Plants* . [S.l.]: University of Minnesota Press,1969.
25. British herbal pharmacopoeia. Exeter, British Herbal Medicine Association,1996.
26. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (English edition). Vol. I.Beijing, China, Chemical Industry Press, 2000.
27. Farnsworth NR, ed. Napralert database. Chicago, IL, University of Illinois at Chicago, (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services), 2001.
28. Bisset NG. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
29. OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 3. Radix cum Herba Taraxaci. World Health Organization,2007. p.328-335.
30. EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on Taraxacum officinale Weber ex Wigg., radix cum herba; EMA/HMPC/212895/2008 Corr 1; 20 November 2019.
31. Blumenthal M et al., eds. The complete German Commission E monographs. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
32. Pharmacopoeia of the Republic of Korea, 7th ed. Seoul, Taechan yakjon, 1998.
33. Zhu M, Wong PY, Li RC. Effects of Taraxacum mongolicum on the bioavailability and disposition of ciprofl oxacin in rats. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, 88:632–634.

34. Racz-Kotilla E, Racz G, Solomon A. The action of *Taraxacum officinale* extracts on the body weight and diuresis of laboratory animals. *Planta Medica*, 1974, 26:212–217
35. Dhar ML et al. Screening of Indian plants for biological activity: part 1. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1968, 6:232–247.
36. Akhtar MS. Hypoglycemic activities of some indigenous medicinal plants traditionally used as antidiabetic drugs. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 1992, 42:271–277.
37. Böhm K. Untersuchungen über choleretische Wirkungen einiger Arzneipflanzen. [Studies on the cholaretic action of some medicinal plants.] *Arzneimittelforschung*, 1959, 9:376–378.
38. Pubmed. Yanghee You, Soonam Yoo, Ho-Geun Yoon, Jeongjin Park, Yoo-Hyun Lee, Sunoh Kim, Kyung-Taek Oh, Jeongmin Lee, Hong-Yon Cho, Woojin Jun In vitro and in vivo hepatoprotective effects of the aqueous extract from *Taraxacum officinale* (dandelion) root against alcohol-induced oxidative stress. Disponivel em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347918/>
39. Pubmed. Ying Yang, Gaoxiang Ying, Shanshan Wu, Fengtian Wu, Zhi Chen In vitro inhibition effects of hepatitis B virus by dandelion and taraxasterol. Disponivel em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647534/>
40. Hänsel R et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Bd 6, Drogen P–Z, 5th ed. Hager's handbook of pharmaceutical practice. Vol. 6, Drugs P–Z, 5th ed. Berlin, Springer, 1994.
41. EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., radix cum herba EMA/HMPC/212897/2008. Disponivel em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-taraxacum-officinale-weber-ex-wigg-radix-cum-herba_en.pdf
42. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
43. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
44. Wichtl M, eds. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*, English ed. (transl. Bisset NR). Boca Raton, FL, Medpharm, 1994.
45. *European Pharmacopeia*, 5th ed, Strasbourg, Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe (EDQM), 2005.
46. Salido S et al. Chemical composition and seasonal variations of rosemary oil from southern Spain. *Journal of Essential Oil Research*, 2003, 15:10–14.
47. Domokos J et al. Essential oil of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) of Hungarian origin. *Journal of Essential Oil Research*, 1997, 9:41–45.
48. OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 4. *Aetheroleum Rosmarini*. World Health Organization, 2009, p.284–294.
49. Farnsworth NR, ed. NAPRALERT database. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services), 30 June 2005.
50. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
51. Perry LM, Metzger J. *Medicinal plants of east and southeast Asia: Attributed properties and uses*. Cambridge, MA, MIT Press, 1980.
52. *Hagers Handbuch der Drogen* (CD ROM). Heidelberg, Springer Verlag, 2003.

53. Fahim FA et al. Allied studies on the effect of *Rosmarinus officinalis* L. On experimental hepatotoxicity and mutagenesis. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 1999, 50:413–427.
54. Leuschner J. Reproductive toxicity studies of D-camphor in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung*, 1997, 47:124–128.
55. EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Rosmarinus officinale* L., folium; EMA/HMPC/13633/2009 ; 15 July 2010.
56. Jardim Botânico UTAD. Flora digital de Portugal; Espécie *Rosmarinus officinalis*; Disponível em:
https://jb.utad.pt/fotografia/Rosmarinus_officinalis_var_officinalis.3ba61f59dc787a19828053.gr.jpg
57. EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum and *Rosmarinus officinalis* L., folium EMA/HMPC/13631/2009. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum-rosmarinus-officinalis-l-folium_en.pdf
58. ScienceDirect. AE Quirós-Sauceda M. Ovando-Martínez G.R. Velderrain-Rodríguez G.A. González-Aguilar J.F. Ayala-Zavala. Capítulo 60 - Óleos de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* Linn.). Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124166417000602#!>
59. Cunha AP, Roque OR. Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa Constituintes, Controlo, Farmacologia e Utilização. 2ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2011.p.60-64,71-75, 110-113, 329-333, 494-497.
60. African pharmacopoeia, Vol. 1, 1st. ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985,131–134.
61. The Indian pharmaceutical codex. Vol. I. Indigenous drugs. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953, p. 112–113.
62. European pharmacopoeia, 2nd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.
63. The pharmacopoeia of Japan XII. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991.
64. Sticher O, Soldati F. Glycyrrhizinsäure-Bestimmung in *Radix Liquiritiae* mit Hochleistungs-flüssigkeitschromatographie(HPLC). *Pharmaceutica acta Helvetica*, 1978, 53:46–52.
65. Sagara K. Determination of glycyrrhizin in pharmaceutical preparations by ion-pair high-performance liquid chromatography. *Shoyakugaku zasshi*, 1986, 40:77–83.
66. Okada K et al. High-speed liquid chromatographic analysis of constituents in licorice root. I. Determination of glycyrrhizin. *Yakugaku zasshi*, 1981, 101:822–828.
67. Hikino H. Recent research on Oriental medicinal plants. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plant research*. Vol. 1. London, Academic Press, 1985, p.53–85.
68. Bradley PR, ed. *British herbal compendium*, Vol. 1. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992, p.145–148.
69. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995, p. 549–554.
70. OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 1. *Radix Glycyrrhizae*. World Health Organization, 2009. p. 183-194.
71. Wang GS, Han ZW. The protective action of *Glycyrrhiza* flavonoids against tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Yao hsueh hsueh pao*, 1993, 28:572–576.

72. EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on Community herbal monograph on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix ; EMA/HMPC/571119/2010, 22 May 2012
73. German Commission E Monograph, *Liquiritiae radix*. Bundesanzeiger, May 1985, 90:15.
74. Epstein MT et al. Effects of eating liquorice on the renin-angiotensin aldosterone axis in normal subjects. *British medical journal*, 1977, 1:488–490.
75. Stewart PM et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11- hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet*, 1987, p.821–824.
76. Caradonna P et al. Acute myopathy associated with chronic licorice ingestion: Reversible loss of myoadenylate deaminase activity. *Ultrastructural pathology*, 1992,16:529–535.
77. Doll R. Treatment of gastric ulcer with carbenoxolone: antagonistic effect of spironolactone. *Gut*, 1968, 9:42–45.
78. EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix EMA/HMPC/571122/2010. Disponivel em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version_en.pdf
79. Thai herbal pharmacopoeia. Vol. 1. Bangkok, Prachachon Co., 1995.
80. Hooker JD, Jackson BD. *Index Kewensis*. Vol. 1. Oxford, Clarendon Press, 1895.
81. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. Vol. 1 (English ed.). Beijing, Chemical Industry Press, 1997.
82. Manual for cultivation, production and utilization of herbal medicines in primary healthcare. Nonthaburi, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, 1990.
83. Farnsworth NF, ed. *Napralert database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services). January 28, 1998.
84. OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 2. *Herba Andrographidis*. World Health Organization, 2002, p.12-24.
85. Chander R et al. Antihepatotoxic activity of diterpene of *Andrographis paniculata* (kalmegh) against *Plasmodium berghei*-induced hepatic damage in *Mastomys natalensis*. *International Journal of Pharmacognosy*, 1995, 33:135–138.
86. Visen PKS et al. Andrographolide protects rat hepatocytes against paracetamol - induced damage. *Journal of Ethnopharmacology*, 1993, 40:131–136.
87. Pramyothin P et al. Hepatoprotective effect of *Andrographis paniculata* and its constituent, andrographolide, on ethanol hepatotoxicity in rats. *Asia Pacific Journal of Pharmacology*, 1993, 9:73–78.
88. Handa SS, Sharma A. Hepatoprotective activity of andrographolide from *Andrographis paniculata* against carbon tetrachloride. *Indian Journal of Medical Research*, 1990, 92:276–283.
89. Rana AC, Avadhoot Y. Hepatoprotective effects of *Andrographis paniculata* against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Archives of Pharmacy Research*, 1991, 14:93–95.
90. Melchior J et al. Controlled clinical study of standardized *Andrographis paniculata* extract in common cold—a pilot trial. *Phytomedicine*, 1997, 3:315–318.

91. Yin XJ et al. A study on the mutagenicity of 102 raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine. *Mutation Research*, 1991, 260:73–82.
92. Liu DX et al. Antimutagenicity screening of water extracts from 102 kinds of Chinese medicinal herbs. *Chung-kuo Chung Yao Tsa Chi Li*, 1990, 15:617–622.
93. Shamsuzzoha M et al. Antifertility effect in mice of medicinal plant family Acanthaceae. *Lancet*, 1978, ii:900.
94. Thamlikitkui V et al. Efficacy of *Andrographis paniculata* Nees for pharyngotonsillitis in adults. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1991, 74:437–442.
95. Singh VK, Ali ZA. Folk medicines in primary health care: common plants used for the treatment of fevers in India. *Fitoterapia*, 1994, 65:68–74.
96. Chaichantipyuth C, Thanagkul B. *Andrographis paniculata* Nees as antidiarrhoeal and antidysentery drug in Thailand. *Asian Journal of Pharmacy*, 1986, 6 (Suppl.):59–60.
97. EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Andrographis paniculata* Nees, folium EMA/HMPC/320433/2012. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-andrographis-paniculata-nees-folium-first-version_en.pdf
98. Useful tropical plants. Espécie *Andrographis paniculata* (Burm. f.). Disponível em: <http://tropical.theferns.info/image.php?id=Andrographis+paniculata>