



JADER BARBOSA DA SILVA FLOR

Levantamento bibliográfico de *Calendula officinalis* (Asteraceae): espécie de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS)

Dourados/MS
Novembro/2010.



JADER BARBOSA DA SILVA FLOR

Levantamento bibliográfico de *Calendula officinalis* (Asteraceae): espécie de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de licenciado em Química pela Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul sob a orientação do Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller.

Dourados/MS
Novembro/2010.

Agradeço primeiramente a Deus “que quando tudo dizia que não sua voz me encorajava a prosseguir, que quando tudo dizia que não ou parecia que o mar não iria se abrir sei que não estava só e o que dizes sobre mim não pode se frustrar, o Senhor veio em meu favor e cumpriu em mim teu querer, o Deus do impossível não desistiu de mim e a sua destra me sustenta e me faz prevalecer”. O Deus do impossível (Ministério Toque no Altar). Faço dessa música a minha oração de agradecimento pelas vitórias ao longo da minha graduação ao único Deus digno de toda honra e glória.

Agradeço a minha família a quem amo tanto, em especial à minha mãe (Dalva), pela educação e carinho que me deram todos esses anos de minha vida. E dedico a eles por mais essa vitória.

Agradeço a todos os meus amigos que acompanharam a minha jornada, Cícera (sempre companheira, admiro muito você), Tati, Uendi, Paty, Débora, Luciana, Adriana, Denize, Erik, Erico, Ane, Rose, Débora Katiuce, Dayna, Jéssica, Danilo, Gláucia, Juliana, Fer itaporã, Persy, Viviane, Aline, Luis, Kelly, Elaine, Cássia, Vanessa, Andressa e Fran.

Agradeço ao professor Alex, por acreditar na minha capacidade e por proporcionar a elaboração deste trabalho, e aos demais professores do curso que certamente também contribuíram para a minha formação.

Lista de figuras	v
Resumo	vi
I. INTRODUÇÃO	01
II. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	04
II.1. Metabólitos secundários	04
II.1.a. Flavonóides	05
II.1.b. Terpenos	06
II.1.c. Cumarinas	09
II.1.d. Saponinas	10
II.1.e. Taninos	14
II.2.a. Espécie de interesse do Sistema Único de Saúde (SUS)	17
II.2.a. <i>Calendula officinalis</i>	17
III. CONCLUSÃO	22
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Núcleo fundamental dos flavonóides e sua numeração	05
Figura 02: Exemplos de monoterpenos que possuem atividades farmacológicas	07
Figura 03: Esqualeno: um metabólito com atividade antitumoral	08
Figura 04: Exemplos de carotenóides: beta-caroteno (4.a) e o licopeno (4.b), respectivamente	08
Figura 05: Classificação das cumarinas: benzo- α -pironas (5.a) e benzo- γ -pironas (5.b)	09
Figura 06: Exemplos de cumarinas simples	09
Figura 07: Saponinas com triterpenos tetracíclicos (7.a) e triterpenos pentacíclicos (7.b)	11
Figura 08: Saponinas esteroidais (8.a) e triterpênicas glicosiladas (8.b)	12
Figura 09: Exemplos de saponinas monodesmosídicas e bidesmosídicas	13
Figura 10: Núcleos mais comuns das saponinas triterpênicas	14
Figura 11: Exemplo de taninos hidrolisáveis	15
Figura 12: Estrutura de um pentagalolil-glucose	15
Figura 13: Estrutura de um tanino condensado (13.a) e da catequina (13.b)	16
Figura 14: Estrutura de um tanino complexo	16
Figura 15: Espécie <i>Calendula officinalis</i>	17
Figura 16: β -Caroteno um princípio ativo que está presente na <i>Calendula officinalis</i>	18
Figura 17: Metabólitos secundários que possuem propriedades farmacológicas em <i>Calendula officinalis</i>	19
Figura 18: Constituintes majoritários presentes no óleo essencial de <i>Calendula officinalis</i>	20
Figura 19: Medicamento e cosméticos à base de <i>Calendula officinalis</i> comercializados	21

As plantas medicinais ao longo da história eram tradicionalmente utilizadas pela população para o tratamento de variadas enfermidades, e hoje, tem sido comprovadas as propriedades farmacológicas dessas plantas através de pesquisas científicas, visando a validação dessas plantas para a preparação de novos fitoterápicos e a produção de novos medicamentos. Assim com o reconhecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) de inserir a espécie *Calendula officinalis* conhecida popularmente, como margarida-dourada, calêndula, mal-me-quer, maravilha no Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, lançado em dezembro de 2008. Este como objetivo inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia no SUS, procedeu-se um estudo de análise bibliográfica da mesma visando os seus metabólitos secundários e suas propriedades farmacológicas para o tratamento de doenças.

Palavras chaves: *Calendula officinalis*; plantas medicinais; fitoterápicos; metabólitos secundários.

I. INTRODUÇÃO

Na história há relatos que as plantas medicinais foram descobertas pelo homem por meio da procura por alimentos, e desde então, foram utilizadas empiricamente para o tratamento de patologias. Em um primeiro momento, os medicamentos à base de plantas, em geral, eram utilizados oralmente na forma de pó, infusão (chá) ou decocto (cozimento), via tópica, na forma de preparações à base de água ou óleo para unguentos e cataplasma (VIEIRA et al., 2010).

A utilização de plantas medicinais no Brasil teve origem, inicialmente, na cultura dos diversos povos indígenas, posteriormente com a colonização, foram introduzidas outras espécies trazidas pelos europeus e pelos africanos e provenientes de outros países sul-americanos (RESENER et al., 2003).

Uma forma de terapia medicinal que vem crescendo notadamente nestes últimos anos é a fitoterapia, atualmente o mercado mundial de fitoterápicos gira em torno de aproximadamente 22 bilhões de dólares. O uso dessas plantas medicinais, na manipulação dos fitoterápicos, traria vantagens para o país, como redução da importação de medicamentos promovendo, assim, a auto-suficiência e proporcionando à população medicamentos mais baratos e de maior valorização das tradições populares (VIEIRA et al., 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde 80% da população de países em desenvolvimento utiliza-se de práticas tradicionais em atenção primária à saúde e, desse total, 85% fazem uso de plantas medicinais. Não se sabe com exatidão o número de pessoas que utilizam as plantas no país, mas seguramente essa tendência mundial também é seguida, desde o consumo da planta fresca até o fitoterápico (CARVALHO et al., 2007).

O Brasil possui aproximadamente 55 mil espécies de plantas superiores onde, o bioma Cerrado, constitui uma das maiores floras, compondo um cenário de exuberante diversidade biológica e influente na cultura das populações que nele vivem (VIEIRA et al., 2010).

Além disso, existem no país grupos de pesquisa que tem contribuído significativamente para o desenvolvimento da química de produtos naturais de plantas, a farmacologia de produtos naturais, etnobotânica e etnofarmacognóstica, a quimiotaxonomia e outras áreas relacionadas (YUNES et al., 2001). Com base nestes conhecimentos acumulados pela medicina popular, foram desenvolvidos, através da pesquisa científica, medicamentos para a cura de diversas doenças da humanidade (RESENER et al., 2003).

Plantas medicinais são, portanto, todos os vegetais que têm emprego com fins terapêuticos, alicerçados no conhecimento popular ou no conhecimento científico. Muitas plantas medicinais são utilizadas pela indústria farmacêutica como matéria prima para a preparação de medicamentos fitoterápicos (RESENER et al., 2003).

O surgimento do conceito de “natural” em muito contribuiu para o aumento do uso das plantas medicinais nas últimas décadas. Para muitas pessoas, esse conceito significa a “ausência de produtos químicos”, que são aqueles que podem causar algum dano ou, de outra forma, representam perigo. Assim, produtos naturais passaram a ser sinônimo de produtos saudáveis, seguros e benéficos (VIEIRA et al., 2010). Alguns fatores poderiam explicar o aumento do uso desses medicamentos, como os avanços ocorridos na área científica que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes, como também uma forte tendência de busca, pela população, por terapias menos agressivas destinadas ao atendimento primário à saúde (RIBEIRO et al., 2005).

O medicamento fitoterápico está definido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como sendo aqueles obtidos a partir de plantas medicinais. Eles são obtidos empregando-se exclusivamente derivados de droga vegetal, não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais. Este medicamento é caracterizado pelo conhecimento da sua eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade garantia de sua qualidade (ALVES et al., 2008).

Porém, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos deve ser realizada de maneira orientada, de modo que o uso inadequado não ocasione problemas à saúde, que vão desde a ineficácia terapêutica a reações adversas severas, dependendo da forma de uso. Por isso, é importante que seja realizado o controle sanitário destes produtos e a conscientização da população sobre seus riscos, visto que a idéia de que produto de origem natural não faz mal à saúde ainda encontra-se amplamente disseminada (CARVALHO et al., 2007).

Portanto, a realização de pesquisas científicas de uma determinada planta medicinal, requer levantamento de conhecimentos já realizados sobre a espécie vegetal, adquirindo informações sobre os princípios ativos químicos, características biológicas e o uso popular. Deste modo, foi realizada uma análise bibliográfica em espécie de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, lançado em dezembro de 2008 pela Portaria nº 2.960, que apresenta ações que visam cumprir as diretrizes da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Este programa tem como um de seus objetivos inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia no SUS. O Programa busca, também, promover e reconhecer as práticas populares e tradicionais de uso de plantas medicinais e remédios caseiros (SAÚDE E LAZER, 2009). Assim a espécie foi escolhida para a realização deste trabalho *Calendula officinalis*, sendo realizado através de pesquisas nas literaturas especializadas, e em artigos disponíveis na internet ou www.periodicos.capes.gov.br.

II. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

II.1. Metabólitos secundários

As plantas sintetizam compostos químicos a partir de nutrientes, da água e da luz que recebem. Muitos desses compostos ou grupos deles podem provocar reações biológicas, interagindo com organismo humano, estes são os princípios ativos. Assim, a planta medicinal é aquela que contém um conjunto de princípios ativos, conferindo-lhes atividade terapêutica (FERRO et al., 2006).

As substâncias medicinais, caracterizadas muitas vezes como princípios ativos, são produzidas pelo vegetal e apresentam funções bem específicas dentro da planta, estas substâncias são provenientes do metabolismo secundário diferindo do primário por apresentar reações ou produtos finais específicos de determinados grupos de plantas. A respiração, fotossíntese e o transporte de solutos, por exemplo, fazem parte do metabolismo primário (FERRO et al., 2006).

Os metabólitos secundários apresentam algumas características peculiares: é a expressão da individualidade química (genética) dos indivíduos e diferem de espécie para espécie, tanto no aspecto qualitativo, quanto quantitativo; geralmente são produzidos em pequenas quantidades; são fortemente influenciados pelo ambiente, principalmente pelas situações de estresse, da falta ou excesso de algum fator de produção ou defesa contra predadores naturais (FERRO et al., 2006).

Os princípios ativos de uma planta são conhecidos, mas mesmo assim, ela pode apresentar atividade satisfatória e ser usada, desde que não apresente efeitos tóxicos agudos ou crônicos, já verificado pela ciência. Na fitoterapia, a planta é utilizada com os seus constituintes químicos, ou fitocomplexos, conferindo atividade terapêutica diferente daquela apresentada pelos princípios ativos isolados, pois freqüentemente ocorrem interações entre eles, sejam sinergismos ou antagonismo (FERRO et al., 2006).

Pode-se definir os princípios ativos como grupamentos químicos presentes na droga vegetal, responsáveis pelos efeitos terapêuticos constatados. Esses princípios ativos, na maioria das vezes são provenientes dos metabólitos secundários, tais como os flavonóides, terpenos, cumarinas, saponinas e taninos que serão abordados à seguir, do ponto de vista químico e farmacológico (FERRO et al., 2006). Estas classes de substâncias serão abordadas em função de serem encontradas em *C. officinalis*.

II.1.a. Flavonóides

Os flavonóides existem naturalmente em uma grande variedade de alimentos de origem vegetal como frutas, sementes, flores e folhas, e fazem parte integral da dieta humana. Sua distribuição no reino vegetal fica mais acentuada no grupo das angiospermas, enquanto que é praticamente ausente em algas, pouco presente em briófitas e pteridófitas (YUNES et al., 2001).

Podem-se encontrar flavonóides em diversas formas estruturais, entretanto a maioria dos representantes dessa classe possui 15 átomos de carbono em seu núcleo fundamental, constituído de duas fenilas ligadas por uma cadeia de três carbonos entre elas. As unidades são chamadas núcleos A, B e C e os átomos de carbono recebem a numeração com números ordinários para os núcleos A e C e os mesmos números seguidos de uma linha (') para o núcleo B apresentado no item correspondente a seguir na Figura 1. Alguns autores substituem a numeração 9 e 10 nos flavonóides por 8 e 4, respectivamente (SIMÕES et al., 2004).

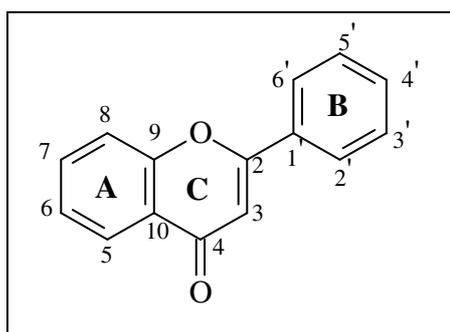


Figura 1: Núcleo fundamental dos flavonóides e sua respectiva numeração.

São conhecidos mais de 4.200 flavonóides diferentes, sendo que o número de novas estruturas identificadas praticamente dobrou nos últimos vinte anos. Estes podem se apresentar ligados a açúcares, são denominados *O*-heterosídeos quando a ligação se dá por intermédio de uma hidroxila e de *C*-heterosídeos quando a ligação se dá com um átomo de carbono. Quando o metabólito (flavonóides, antraquinonas, terpenos, etc.) encontra-se sem o açúcar, é chamado de aglicona (SIMÕES et al., 2004).

O emprego terapêutico de plantas contendo flavonóides é vasto e, em muitos casos, ainda empírico, embora alguns resultados tenham mostrado que os flavonóides possam apresentar efeito mutagênico, entretanto, são considerados como benéficos. Alguns medicamentos são elaborados a partir de flavonóides, em particular para o tratamento de doenças circulatórias, hipertensão e agindo como cofator da vitamina C. Outras pesquisas sugerem que alguns flavonóides são responsáveis por ação antitumoral, podendo ainda agir

como antivirais, antibacteriana, anti-hemorragicos, hormonais, vasodilatadora, antiinflamatórios, antimicrobianos e antioxidantes (SIMÕES et al., 2004).

As propriedades antioxidantes dos flavonóides têm, assim, atraído a atenção para a nutrição preventiva, pois eles protegem os constituintes alimentares contra o dano oxidativo, podendo também contribuir para a prevenção de importantes patologias, como doenças cardiovasculares, envelhecimento, cânceres, e outras (YUNES et al., 2001).

II.1.b. Terpenos

Sabe-se desde a antiguidade que os constituintes odoríferos de uma planta podem ser concentrados na forma de um “óleo essencial”, sendo este realizado pelo aquecimento brando da matéria vegetal. Posteriormente, descobriu-se que a destilação com vapor é um método mais eficaz de obtenção destes óleos, e por volta de 1592 já se conhecia cerca de sessenta diferentes óleos essenciais. A investigação da composição química destes óleos foi iniciada no século dezenove levando à descoberta de alguns hidrocarbonetos isoméricos de fórmula $C_{10}H_{16}$ a que se chamou terpenos (ALLINGER et al., 1976).

Esta classe de metabólito secundário, representa a segunda classe com maior número de constituintes ativos, são classificados de acordo com as unidades de 5 carbonos, e de acordo com as várias formas de ciclização, os terpenos apresentam diversos esqueletos cíclicos ou não. Estão subdivididos em monoterpenos (10 unidades de carbono), sesquiterpenos (15 unidades de carbono), diterpenos (20 unidades de carbono), sesteterpenos (25 unidades de carbono), triterpenos (30 unidades de carbono) e tetraterpenos (40 unidades de carbono) (DI STASI et al., 1996).

Os monoterpenos representam uma subclasse que inclui compostos muito comuns como citral (2.a), linalol (2.b), cânfora (2.c), terpinen-4-ol (2.d), carvacrol (2.e), p-cimeno (2.f), citronelal (2.g) e outros conforme ilustrado na Figura 2. O carvacrol, além de seu grande emprego como germicida, antifúngico e na preparação de sabonetes e essências artificiais, teve sua ação antimitótica e antiespasmódica recentemente determinada. Compostos como a cânfora, além de sua utilização em preparações farmacêuticas para o tratamento de dores musculares e reumatismo, também são úteis como antipruriginoso e como tranqüilizante. O terpinen-4-ol é um monoterpeno cujas atividades antialérgica, antitussígena e vaso dilatadora, sendo também uma das mais importantes substâncias usadas na indústria de cosméticos e perfumaria. Inúmeros outros metabólitos desta subclasse reúne diversas atividades farmacológicas e usos distintos na indústria farmacêutica e de cosméticos (DI STASI et al., 1996).

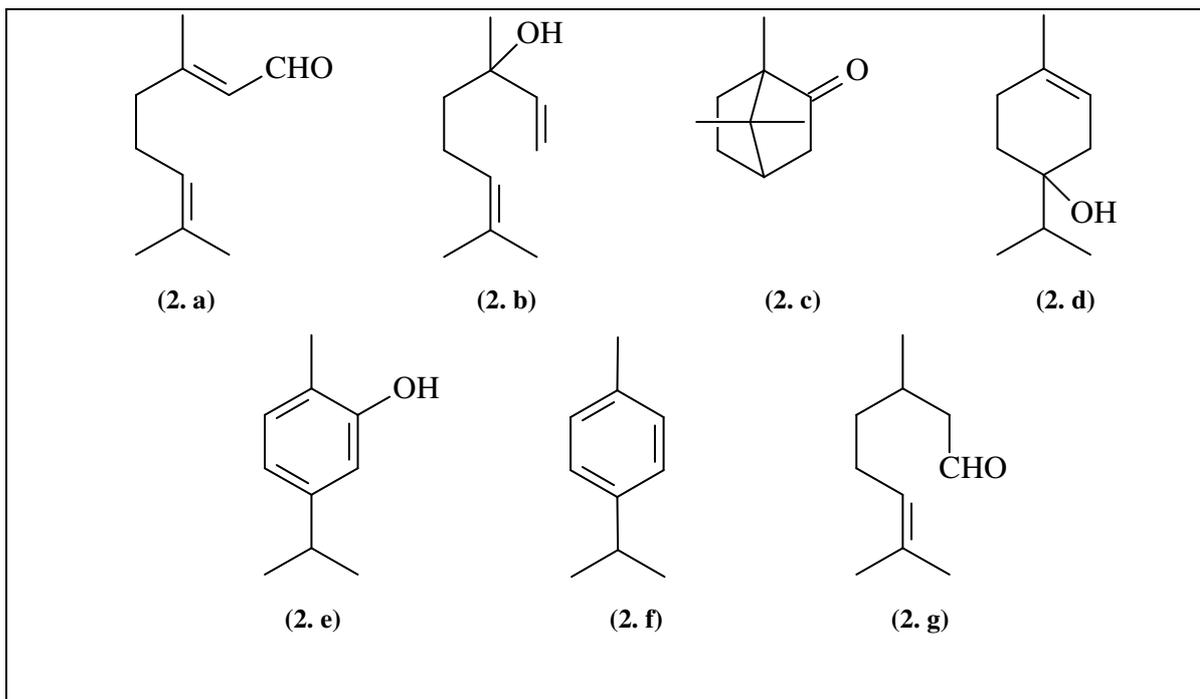


Figura 2: Exemplos de monoterpenos que possuem atividades farmacológicas.

Verifica-se nos sesquiterpenos que se aumentando o número de carbono ocorre um aumento do número de ciclizações modificações nas moléculas, levando a uma grande variedade de compostos. Poucos sesquiterpenos lineares são conhecidos em comparação com número de sequiterpenos cíclico, dos quais se destacam o himalacol (potente antiespasmódico) e o costunolídeo, cujas atividades antiúlcera, colerética, citotóxica e de inibição da síntese do DNA já foram determinadas. Alguns compostos antitumorais, como vernolepina, fenolina e elefantina, também são exemplos de sesquiterpenos (DI STASI et al., 1996).

Os diterpenos, terpenos com 20 unidades de carbono, se caracterizam como um grupo de compostos onde cadeias acíclicas e são raras (DI STASI et al., 1996).

Os triterpenos se caracterizam por sua abundância e grande número de constituintes ativos. Neste grupo estão incluídos metabólitos de grande importância biológica, como colesterol, vitamina D, hormônios sexuais dos mamíferos e inúmeros outros esteróides. Os esteróides, embora possuam esqueleto com 27 a 29 carbonos e não 30 como a regra dos triterpenos, estão incluídos nesta subclasse, pois derivam do mesmo precursor. O esqualeno (Figura 3), que além de sua importância na biossíntese dos triterpenos é um metabólito que apresenta atividade antitumoral (DI STASI et al., 1996).

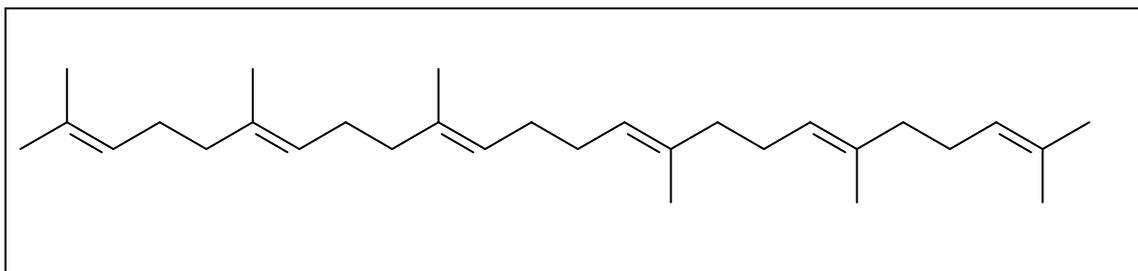


Figura 3: Esqualeno: um metabólito com atividade antitumoral.

Terpenos com 40 unidades de carbono, conhecidos como tetraterpenos, representam uma subclasse de metabólitos que inclui a maioria dos carotenóides, pigmentos essenciais para fotossíntese, cujo papel exato no metabolismo vegetal ainda é pouco conhecido. Do ponto de vista farmacológico, são compostos de importância, e extremamente úteis quanto ao seu papel biológico, como é o caso da vitamina A (DI STASI et al., 1996).

Os carotenóides são um grupo especial de terpenos facilmente encontrados em plantas e animais. São pigmentos amarelos, alaranjados e vermelhos. A cor provém do grande número de ligações duplas conjugadas (ALLINGER et al., 1976).

Os carotenóides compreendem uma família de compostos naturais, dos quais mais de 600 variantes estruturais estão reportadas e caracterizadas de bactérias, algas, fungos e plantas superiores. Os mamíferos não estão bioquimicamente capacitados para a biossíntese de carotenóides, mas podem acumular e/ou converter precursores que obtêm da dieta (conversão de beta-caroteno em vitamina A). No plasma humano predominam o beta-caroteno (4.a) e o licopeno (4.b) mostrado na Figura 4 (FONTANA et al., 2000).

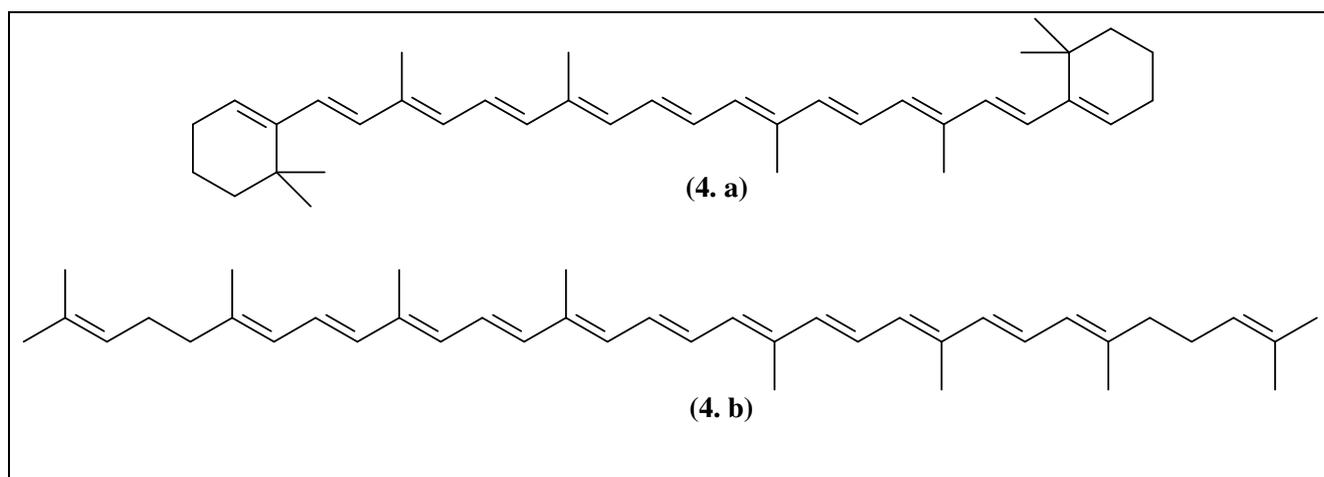


Figura 4: Exemplos de carotenóides: beta-caroteno (4.a) e o licopeno (4.b), respectivamente.

II.1.c. Cumarinas

As cumarinas constituem uma classe química, sendo o primeiro representante isolado por Vogel, em 1820, de *Coumarona odorata*. Esses metabólitos estão presentes em diferentes partes das plantas, tanto nas raízes como nas flores e frutos e podem estar distribuídas em diferentes famílias de Angiospermae como *Apiaceae*, *Rutaceae*, *Asteraceae* nas quais são encontradas com ampla ocorrência. Também estão presentes em *Fabaceae*, *Oleaceae*, *Moraceae* e *Thymeleaceae*, entre outras, onde suas ocorrências são menores. Dentre os táxons que biossintetizam cumarinas contam espécies de hábitos bastante diversificados, como árvores, arbustos e ervas (RIBEIRO e KAPLAN, 2002).

As cumarinas são benzo-derivados da pirona, de ocorrência natural ou sintética, classificadas como benzo- α -pironas (5.a). As benzo- γ -pironas (5.b) são comumente conhecidas por cromonas mostrado abaixo na figura 5 (MIRANDA et al., 2001).

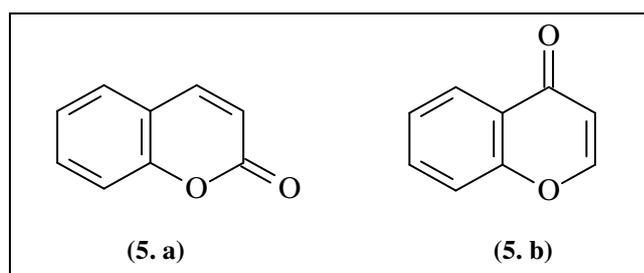


Figura 5: Classificação das cumarinas: benzo- α -pironas (5.a) e benzo- γ -pironas (5.b).

A ocorrência de cumarinas em *Asterales* é bastante significativa, porém cabe a observação que as cumarinas de *Asteraceae* são praticamente de um único tipo, cumarinas simples. Umbeliferona (6.a), esculetina (6.b) e escopoletina (6.c) são as cumarinas mais comuns na natureza conforme vista na figura 6 (RIBEIRO e KAPLAN, 2002).

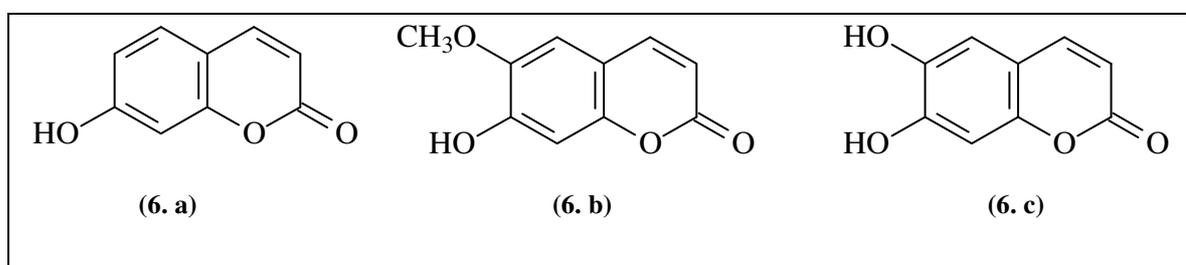


Figura 6: Exemplos de cumarinas simples.

Vários agentes terapêuticos, contendo cumarinas como princípio ativo, têm sido testados como agentes anticancer. Tanto compostos sintéticos quanto extratos naturais estão

sendo testados em diferentes tipos de células por diferentes métodos terapêuticos (MIRANDA et al., 2001).

As cumarinas reúnem um amplo espectro de ações farmacológicas, destacando-se a escopoletina que é antiarrítmica, vasodilatadora, hipotensora, broncodilatadora, bloqueadora da junção neuromuscular, espasmolítica e simpatolítica. A umbeliferona que possui atividades inibidora da carcinogênese, antiespasmódica, antiarrítmica e antimutagênica; e a aesculetina que possui atividades antitumoral, antimalárica e antifúngica (DI STASI et al., 1996).

II.1.d. Saponinas

As saponinas substâncias derivadas do metabolismo secundários das plantas, são substâncias relacionadas com o sistema de defesa. São encontradas em tecidos mais vulneráveis ao ataque fúngico, bacteriano ou predatório dos insetos (LIMA et al., 2009). Entretanto, algumas espécies de planta contêm os dois tipos de saponinas, as esteroidais e as triterpênicas (LIMA et al., 2009).

As saponinas ocorrem em pelo menos 400 espécies de plantas pertencentes a 60 famílias diferentes, mas somente cerca de 28 são usadas como alimento, como por exemplo, soja, grão-de-bico, amendoim, espinafre, berinjela, jiló e inhames além do sisal usado na alimentação animal. Muitas saponinas diferentes podem ocorrer dentro de uma única espécie de planta. Nas plantas, acredita-se que as sapogeninas esteroidais são biossintetizadas do colesterol nelas presente via uma série de etapas de oxigenação e hidroxilação, e que elas são então glicosiladas para a forma de saponinas esteroidais. Entretanto, as enzimas e os genes envolvidos na biossíntese destas moléculas complexas são na maior parte não-caracterizados (SILVA et al., 2008).

Frequentemente as saponinas atraem à atenção de pesquisadores devido a suas atividades farmacológicas. Muitos relatos descreveram a estrutura química das saponinas e suas bioatividades incluindo efeitos antiinflamatórios, anticâncer, anti-herpes, hipocolesterolêmicos e imuno-estimulantes (SILVA et al., 2008).

As saponinas mais frequentemente encontradas na natureza possuem 30 átomos de carbono e núcleo triterpênico. Esse núcleo tem a mesma origem do esqueleto esterodeal até a formação do óxido de squaleno. No entanto, este último, ao ciclizar numa conformação cadeira-cadeira-cadeira-barco e, de acordo com dois tipos diferentes de rearranjos, pode originar os triterpenos tetracíclicos (7.a) e os triterpenos pentacíclicos (7.b) mostrado abaixo na Figura 7 (SIMÕES et al., 2004).

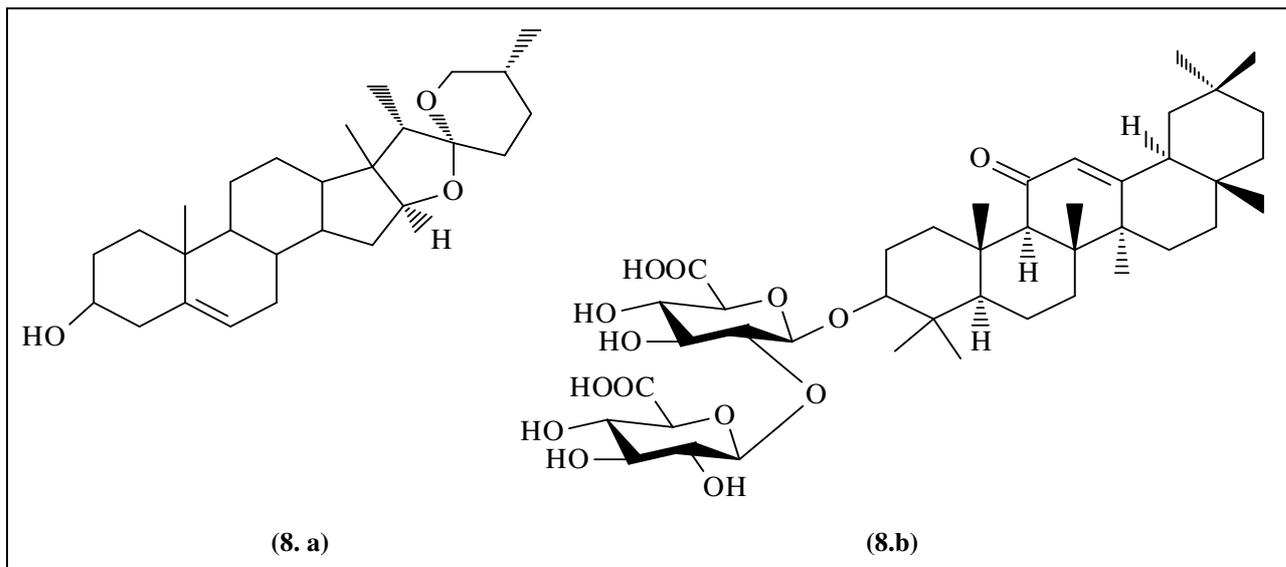


Figura 8: Saponinas esteroidais (8.a) e triterpênicas glicosiladas (8.b).

Outra classificação refere-se ao número de cadeias de açúcares ligadas na aglicona (Figura 9). Assim, as saponinas monodesmósídicas (9.a) possuem uma unidades de açúcares, enquanto que as bidesmósídicas (9.b) têm duas unidades de açúcares, uma ligada na hidroxila em C-3 e a outra em C-28. O que confere alto peso molecular e difícil identificação destas substâncias pelas técnicas atuais (LIMA et al., 2009).

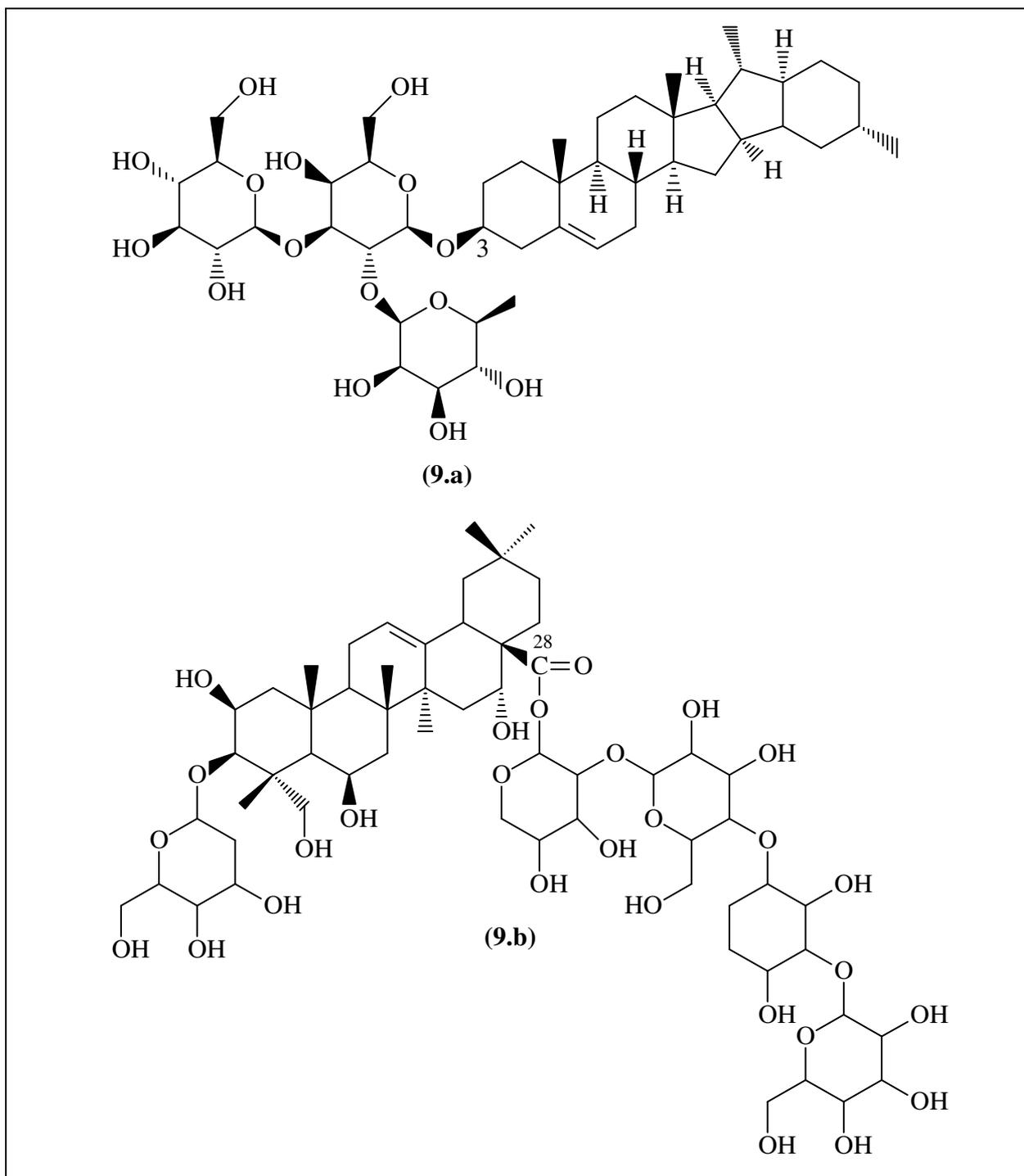


Figura 9: Exemplos de saponinas monodesmosídicas e bidesmosídicas.

As saponinas derivadas dos triterpenos pentacíclicos podem ser divididos em três grupos principais, segundo seu esqueleto: β -amirina (10.a), α -amirina (10.b) e lupeol (10.c) mostrado na figura 10. As saponinas do tipo β -amirina (conhecidas também como oleananos) apresentam duas metilas em C-20. Aquelas do tipo α -amirina ou (ursanos) apresentam uma metila em C-20 e outra em C-19 (SIMÕES et al., 2004).

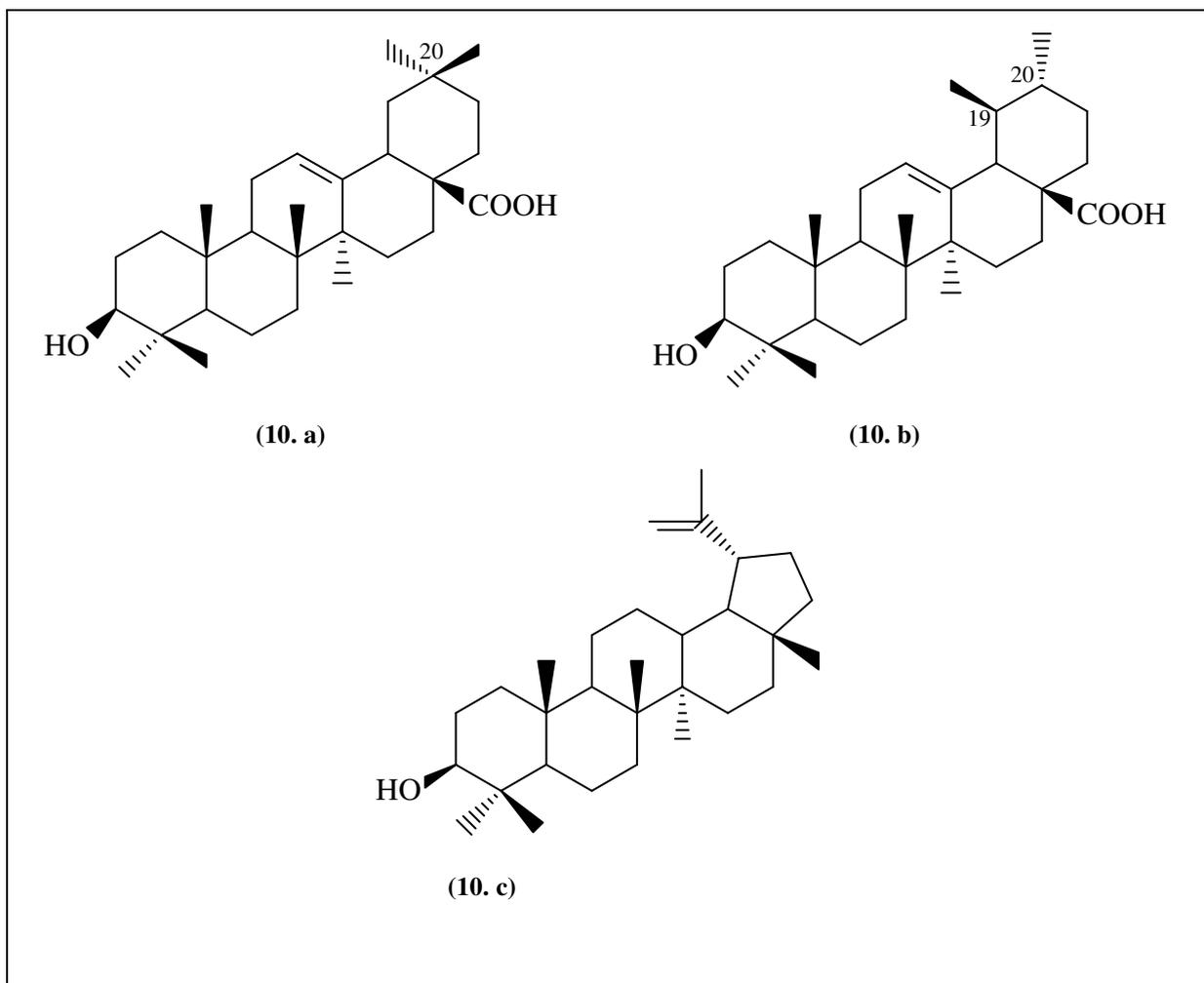


Figura 10: Núcleos mais comuns das saponinas triterpênicas.

II.1.e.Taninos

Tais compostos são responsáveis pela adstringência para muitos frutos de plantas e em geral, através da complexação entre taninos e proteínas, que é à base de algumas de suas propriedades biológicas, tais como controle de insetos, fungos e bactérias. Plantas ricas em taninos são empregadas na medicina tradicional no tratamento de diversas moléstias, tais como diarreias, hipertensão arterial, reumatismo, hemorragias, feridas, queimaduras, problemas estomacais, renais e do sistema urinário, e processos inflamatórios em geral. O poder anti-séptico dos taninos pode ser explicado pela sua capacidade de precipitar as proteínas das células superficiais das mucosas e dos tecidos, formando uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) à pele ou à mucosa danificada, impedindo, assim, o desenvolvimento de microrganismos (PANCEIRA et al., 2003).

Os taninos hidrolisáveis podem ser fragmentados em componentes mais um simples, por ação da água quente ou por ação de enzimas. Podem ser formados a partir do ácido gálico (ácido 3,4,5-hidroxi-benzóico) (11.a), galotaninos, ou do ácido elágico (lactona do ácido

hexa-hidroxi-difenóico) (11.b), elagitaninos (11.c) mostrado na Figura 11. O ácido elágico é formado pelo acoplamento carbono-carbono de duas unidades de ácido gálico seguido de lactonização espontânea (ARAÚJO et al., 2009).

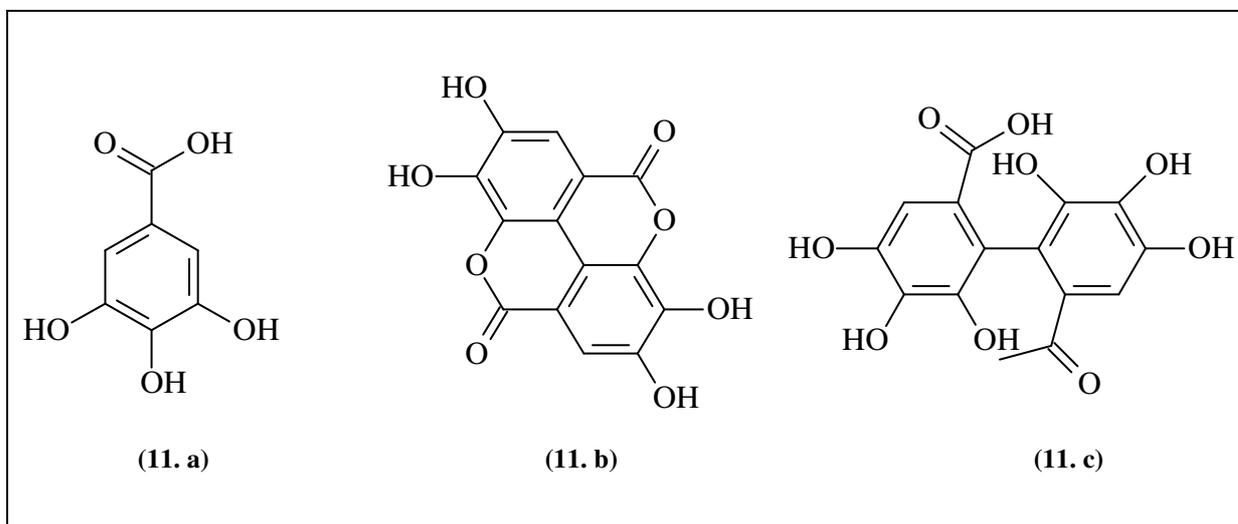


Figura 11: Exemplo de taninos hidrolisáveis.

No exemplo mais simples deste tipo de tanino o ácido gálico encontra-se esterificado nas moléculas de glicose conforme exemplificado na Figura 12. Moléculas mais complexa são formadas por esta unidade esterificada com outros substituintes de ácido gálico (ARAÚJO et al., 2009).

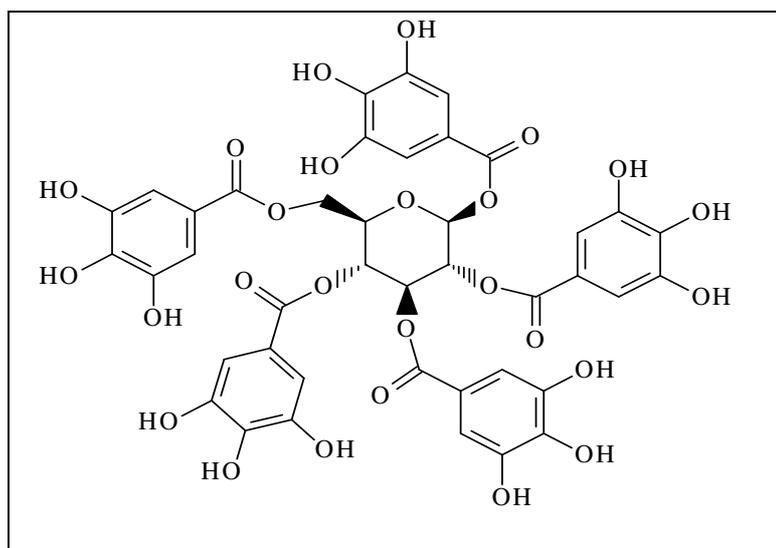


Figura 12: Estrutura de um tanino pentagaloiil-glucose.

Uma outra categoria de taninos é um dos taninos condensados (13.a), formados por unidades de catequina (13.b) que estão unidas entre si por ligações carbono-carbono que se

estabeleceram entre o carbono 4 de uma unidade e o carbono 8 de outra unidade de catequina conforme mostrado abaixo na Figura 13 (ARAUJO et al., 2009).

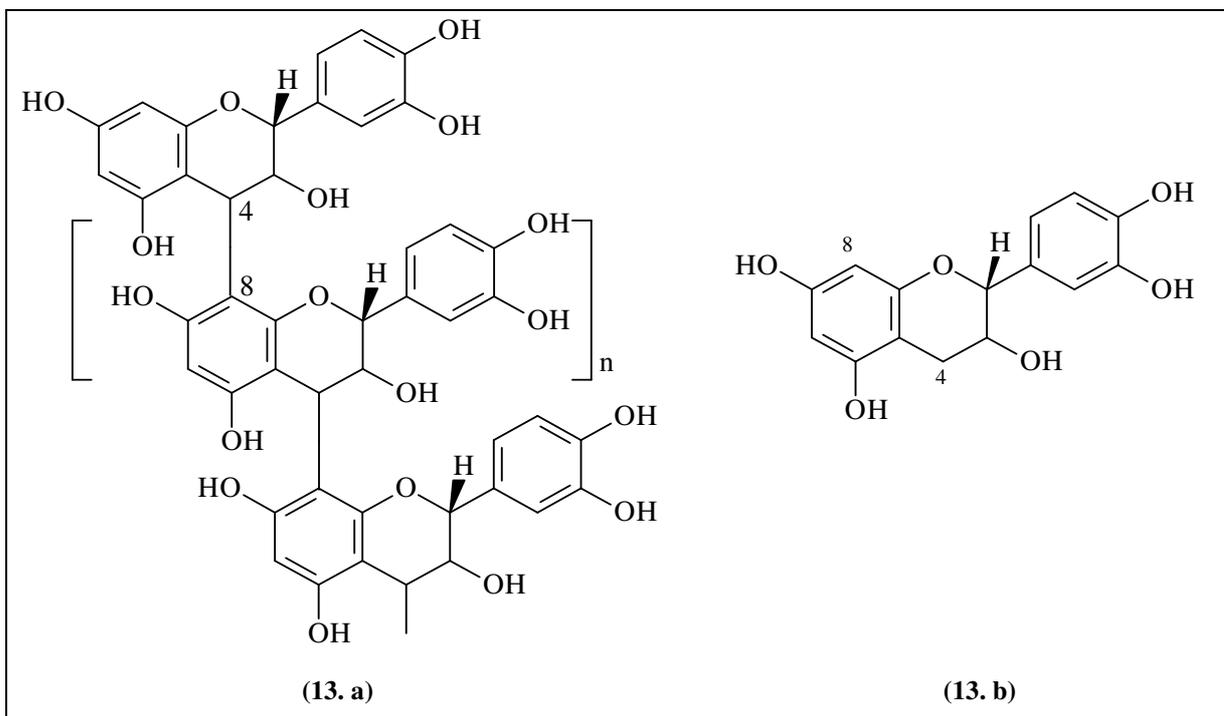


Figura 13: Estrutura de um tanino condensado (13.a) e da catequina (13.b).

Existe ainda outro tipo de taninos, considerados complexos mostrado na Figura 14, designados inicialmente por “taninos não clássicos”, em que uma unidade glicosídica está ligada, por uma ligação C-C uma catequina cujas hidroxilas estão esterificadas com o ácido gálico ou com o ácido elágico. Estes taninos são parcialmente hidrolisáveis (ARAUJO et al., 2009).

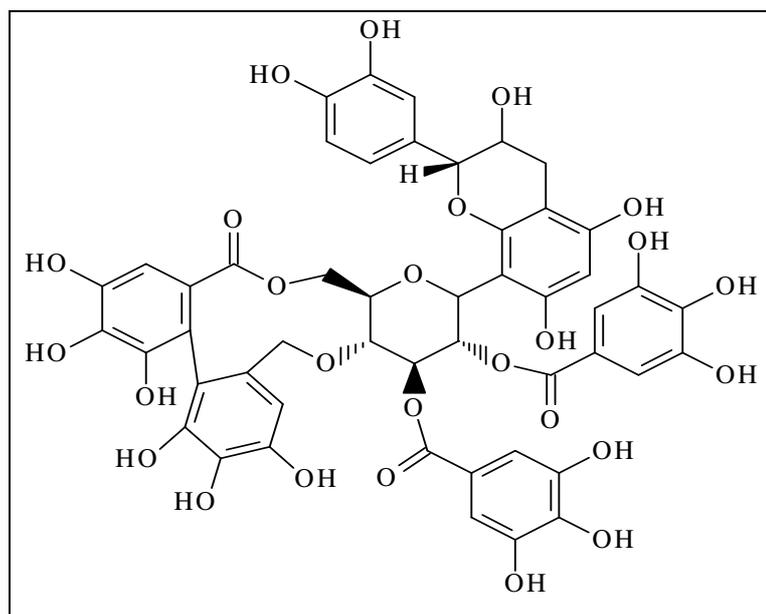


Figura 14: Estrutura de um tanino complexo.

II.2. Espécie de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS)

II.2.a. *Calendula officinalis*



Fonte: http://www.a-ama.com.pt/LuciaLima_n2.pdf

Figura 15: Espécie *Calendula officinalis*

A *Calendula officinalis* Figura 15 - Asteraceae, também conhecida como calendula, mal-me-quer, maravilha, mal-me-quer-dos-jardins e margarida-dourada é originária da Europa. As partes usadas como terapêuticas podem ser as folhas ou as inflorescências (capítulos florais) que apresentam coloração amarela, alaranjada, esverdeada ou amarelas com o centro avermelhado (BARBOZA et al., 2009). A família Asteraceae é o grupo sistemático mais numeroso dentro das angiospermas, compreendendo cerca de 1.100

gêneros e 25.000 espécies. São plantas de aspecto extremamente variados, incluindo principalmente pequenas ervas ou arbustos e raramente árvores. Cerca de 98 % dos gêneros são constituídos por plantas de pequeno porte, e são encontradas em todos os tipos de habitats, mas principalmente nas regiões tropicais montanhosas na América do Sul (VERDI et al., 2005).

Plantas dessa família são extensivamente estudadas quanto a sua composição química e atividade biológica, sendo que algumas têm proporcionado o desenvolvimento de novos fármacos, inseticidas, entre outros. Espécies da família Asteraceae apresentaram uma variedade de metabólitos secundários com destaque aos flavonóides alocados como importantes marcadores quimiotaxonômicos, além de sua reconhecida importância para a medicina, no tratamento e prevenção de várias doenças (VERDI et al., 2005). A família Asteraceae é conhecida por produzir principalmente, sesquiterpenóides, diterpenóides, triterpenóides, flavonóides, cumarinas entre outras (EMERENCIANO et al., 1998).

A calêndula é uma planta anual que se adapta bem aos solos férteis, úmidos e permeáveis, bem drenados, ricos em matéria orgânica, profundos e permeáveis. Uma adubação equilibrada é fundamental para a obtenção de plantas medicinais mais produtivas, resistentes a pragas e doenças e com maiores teores de fármacos (BARBOZA et al., 2009).

Os capítulos florais são fontes de flavonóides em calêndula onde o teor varia entre 0,28 e 0,75% na inflorescências completa, além disso, destaca-se na produção de beta-caroteno mostrado abaixo na Figura 16 (ARAUJO et al., 2009).

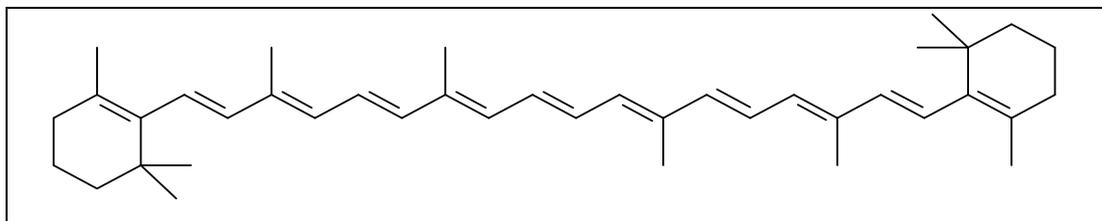


Figura 16: β -Caroteno: um metabólito secundário que está presente em *Calendula officinalis*.

Calendula officinalis, tem sido amplamente utilizada na pele para o tratamento de pequenas feridas, infecções, queimaduras, picadas de abelhas, queimaduras solares, verrugas e câncer e muitas outras propriedades farmacológicas. Mais evidências científicas sobre sua eficácia como um agente facilitador de cicatrização, é com base em animais e estudos laboratoriais, enquanto com pesquisa humana é praticamente inexistente. Ela é usada como bactericida, anti-séptico e anti-inflamatório. Uma fração butanólica de *C. officinalis* possui uma significativa atividade antioxidante (LARGATO et al., 2010).

As flores de *C. officinalis* tem sido utilizadas em úlceras gástricas e inflamações. Os flavonóides, encontrados em grandes quantidades em *C. officinalis*, e é um dos responsáveis pelas propriedades de atividade anti-inflamatórias; saponinas triterpênicas também tem suas contribuições. Um estudo realizado em mulheres que receberam radiação, terapia para o seio com câncer de mama, com aplicação da pomada feita a partir de *C. officinalis* sobre a pele durante o tratamento, reduziu o número de mulheres com dermatite grave (irritação da pele, vermelhidão e dor) (LARGATO et al., 2010).

As partes das plantas utilizadas para fins farmacêuticos e cosméticos são as cabeças de flores secas. As propriedades anti-inflamatórias das flores de calêndula têm sido atribuídos com o auxílio de ensaios farmacológicos *in vivo* para os ésteres de ácidos graxos triterpenóide. Dentre estes o faradiol (17.a), lauril sulfato de faradiol (17.b), miristato de faradioila (17.c) e palmitato de faradioila (17.d), são os mais abundante mostrado abaixo na Figura 17 (HAMBURGER et al., 2003). As flores de calêndula contêm rutina (17.e) e isoquercitrina (17.f) que também possuem propriedades farmacológicas mostrada na Figura 17 (GORDANA et al.,2004).

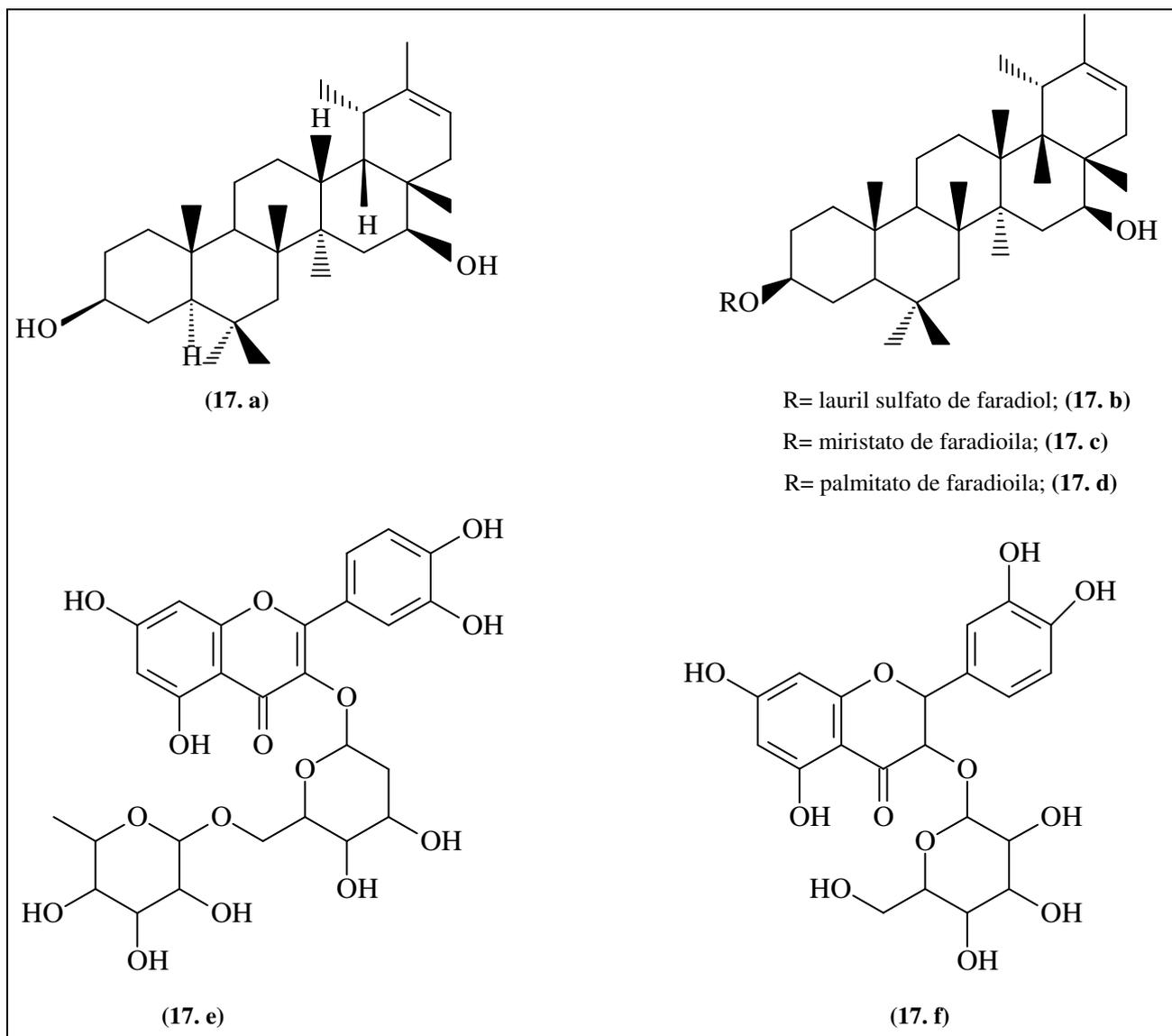


Figura 17: Metabólitos secundários que possuem propriedades farmacológicas em *Calendula officinalis*.

Muitos agentes antifúngicos estão disponíveis para o tratamento de infecções por *Candida* estes estão disponíveis em diversas formas farmacêuticas. Os principais agentes pertencem ao polienos, como a anfotericina B e nistatina, ou aos azólicos, como fluconazol e itraconazol. No entanto, devido à necessidade de tratamento prolongado, o alto custo, toxicidade e ação limitada das drogas clássicas, e eficaz de novos produtos são desejáveis para tratar essas infecções fúngicas. O efeito antifúngico de óleos essenciais de muitas plantas aromáticas tem sido descrita em vários estudos. Os óleos essenciais ricos em isômeros cadineno são amplamente divulgados de possuir altos níveis de atividade anticandida. O óleo de *C. officinalis* flores apresentaram atividade antifúngica. No óleo essencial destacam-se, δ -cadineno (22,53%) (18.a) e α -cadinol (20,40%) (18.b) como constituintes majoritários presentes na *C. officinalis* mostrado na Figura 18 (GAZIM et al., 2007).

(19.a) Pomada de Calêndula D1 c/ 25 g, (19.b) Primoderme Emulsão Hidratante com Calêndula 200 mL (19.c) Supriderme Óleo Hidratante com Calêndula com 100mL.



Fontes: <http://www.drogariacisne.com.br/pomada-de-calendula-d1-c-25-g-auxiliar-no-tratamento-da-acne-como-cicatrizante-nas-queimaduras-superficiais-picadas-de-insetos-furunculos-anti-septica-e-antiinflamatoria;> [http://www.farmadelivery.com.br/primo-derme-emulsao-hidratante-200ml.html;](http://www.farmadelivery.com.br/primo-derme-emulsao-hidratante-200ml.html) <http://www.farmadelivery.com.br/supri-derme-spray-200ml.html>

Figura 19: Medicamento e cosméticos à base de *Calendula officinalis* comercializados.

Na bula dos produtos acima dispõe de: (19.a) fabricante Almeida Prado a ação esperada do medicamento é auxiliar no tratamento da acne, como cicatrizante, nas queimaduras superficiais, picadas de insetos, furúnculos, anti-séptica e antiinflamatória.

E nos produtos (19.b) e (19.c) ambos são do fabricante (LC Produtos Naturais) que é indicado para prevenções de lesões de pele e restaura o equilíbrio dérmico, portanto indicado para pacientes acamados, pele ressecada (cotovelo, joelho, pés,) não há restrição de uso em nenhuma parte do corpo o fabricante do produto é. No produto Supriderme (19.c) é uma mistura de óleos vegetais e vitaminas, hidratante para prevenção de escaras e demais lesões da pele.

Cabe ressaltar que estes medicamentos e/ou fitocosméticos dos fabricantes Primoderme ou Supriderme estão registrados na ANVISA e o produto da empresa Almeida Prado está isento de registro. Neste trabalho não se é recomendado nenhum medicamento fitoterápico, assim deve-se procurar um profissional da área de saúde para utilização dos mesmos e para uma melhor certificação desses registros ou a isenção deve-se consultar relatórios da ANVISA.

III. CONCLUSÃO

A partir da realização deste trabalho que visa à aplicação de conhecimentos tais como dos princípios ativos (metabólitos secundários) e suas propriedades farmacológicas como análise bibliográfica em espécie de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) *Calendula officinalis* (Asteraceae), observou-se que cada vez mais através das pesquisas científicas que tem contribuído para uma utilização correta e segura de plantas medicinais e fitoterápicos, são obtidas novas informações sobre a eficácia e o uso dessa espécie.

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLINGER, N. L.; CAVA, M. P.; JONGH, D. C.; JOHSON, C. R.; LEBEL, N. A. e STEVENS, C. L. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 1976. 673-677p.

ALVES, N. D. C.; SANTOS, T. C.; RODRIGO, C. R.; CASTRO, H. C.; LIRA, L. M.; DORNELAS, C. B.; CABRAL, L. M. Avaliação da adequação técnica de indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficinais do Estado do Rio de Janeiro. **Ciências e saúde coletiva**, v. 13, n. 1, p. 745-753, 2008.

ANVISA. Consulta Pública nº 61, de 12 de agosto de 2002. Disponível em: <http://acd.ufrj.br/consumo/legislacao/n_61_02.pdf>. Acesso em 07 nov. 2010.

ARAÚJO, C. B. O.; SANTOS, A. M.; FERNANDES, L. A.; MARTINS, E. R.; SAMPAIO, R. A.; COSTA, C. A.; LEITE, G. L. D. Uso da adubação orgânica e cobertura morta na cultura da calendula (*Calendula officinalis* L.). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 11, n. 2, p. 117-123, 2009.

ARAÚJO, M. E. M. Química dos Produtos Naturais (Taninos). Disponível em: <http://www.dqb.fc.ul.pt/cup/44361/aulas-44361/QPN_Taninos_09_10.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2010.

BARBOZA, V. C.; VIEIRA, M. C.; ZÁRATE, N. A. H.; BOTEGA, S. P.; PADILHA, N. S.; PAES, C. L. Biomass yield of *Calendula officinalis* L. fertilized with phosphorus and chicken manure. **Ciências e agrotecnologia**, v. 33, n. 2, p. 478-483, 2009.

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CARVALHO, A. C. B.; NUNES, D. S. G.; BARATELLI, T. G.; SHUQAIR, N. S. M. S. A. Q.; NETTO, E. M. Aspectos da Legislação no Controle dos Medicamentos Fitoterápicos. Disponível em: <https://portal.fucapi.br/tec/imagens/revistas/004_rev011_aspectos_da_legislacao_no_control_e.pdf>. Acesso em: 04 ago. 2010.

CARVALHO, R. A.; LACERDA, J. T.; OLIVEIRA, E. F.; SANTOS, E. S. Extratos de Plantas Mediciniais como Estratégia para o Controle de Doenças Fúngicas do Inhamé (*Dioscorea sp.*) no Nordeste. Disponível em: <<http://www.emepa.org.br/anais/volume1/av107.pdf>>. Acesso em: 25 ago. 2010.

DI STASI, L.(Org.). **Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo Interdisciplinar**. São Paulo: UNESP, 1996. 120-124p.

DROGARIA CISNE. Disponível em: <<http://www.drogariacisne.com.br/pomada-de-calendula-d1-c-25-g-auxiliar-no-tratamento-da-acne-como-cicatrizante-nas-queimaduras-superficiais-picadas-de-insetos-furunculose-anti-septica-e-anti-inflamatoria.html>>. Acesso em 07 nov. 2010.

EMERENCIANO, V. P.; RODRIGUES, G. V.; ALVARENGA, S. A. V.; MACARI, P. A. T. Um novo método para agrupar parâmetros quimiotaxonômicos. **Química nova**, v. 21, n. 2, p. 125-128, 1998.

FERRO, D.; MENEZES, J. A.; PEREIRA, A. M. S.; BERTONI, B. W.; ALVES, M. J. Q. F.; SARTI, S. J. **Fitoterapia: conceitos clínicos**. São Paulo: Atheneu, 2006. 115-116p.

FONTANA, J. D.; MENDES, J. S. V.; PERSIKE, D. S.; PERACETTA, L. F.; PASSOS, M. Carotenóides. Disponível em: <<http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio13/caroteno.pdf>>. Acesso 30 de agosto de 2010.

GAZIM, Z. C.; FERREIRA, G. A.; REZENDE, C. M.; NAKAMURA, C. V.; DIAS, F. B. P. D.; CORTEZ, D. A. G. Identificação dos constituintes químicos da fração volátil da *Calendula officinalis* produzida no Paraná. **Horticultura Brasileira**, v. 25, n. 1, p. 118-121 2007.

GAZIM, Z. C.; REZENDE, C. M.; FRAGA, S. R.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CORTEZ, D. A. G. Antifungal activity of the essential oil from *Calendula officinalis* L. (asteraceae) growing in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 39, n. 1, p. 61-63, 2008.

GORDANA, S. C.; SONIA, M. D.; JASNA, M. C. B.; VESNA, T. T. Antioxidant properties of marigold extracts. **Food Research International**, v. 37, n. 7, p. 643-650, 2004.

HAMBURGER, M.; ADLER, S.; BAUMANN, D.; FÖRG, A.; WEINREICH, B. Preparative purification of the major anti-inflammatory triterpenoid esters from Marigold (*Calendula officinalis*). **Fitoterapia**, v. 74, n. 4, p. 328-338, 2003.

LARGATO, A.; BUENO, V.; GERRA, I.; VALDÉS, O.; VEGA, Y.; TORRES, L. Acute and subchronic oral toxicities of *Calendula officinalis* extract in Wistar rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 17, n. 6208, 2010

LIMA, F. G. Ações biológicas das saponinas esteroidais em ruminantes: revisão de literatura. Disponível em: <http://www.ufg.br/this2/uploads/files/66/Flavia_Gontijo_1c.pdf>. Acesso em: 28 ago, 2010.

LIMA, L. Associação de Medicina Antroposófica Portugal. Boletim da AMA. Disponível em: <http://www.a-ama.com.pt/LuciaLima_n2.pdf>. Acesso em: 29 set. 2010.

MIRANDA, J. A. Caracterização fotofísica de derivados de cumarinas. Laboratório de Fotoquímica do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2001. Disponível em: <http://www.lafot.iqufu.ufu.br/textos/Dissertacao_Jacques.pdf>. Acesso em: 05 set. 2010.

PANCEIRA, M. R.; SANTOS, A. C. A.; PAESE, K.; WASUM, R.; ROSSATO, M.; ROTA, L. D.; PAULETTI, G. F.; SERAFINI, L. A. Análise de taninos totais em plantas aromáticas e medicinais cultivadas no Nordeste do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, n. 1, p. 17-22, 2003.

RESENER, M. C.; SCHENKEL, E. P.; SIMÕES, C. M. O. Análise de propagandas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Santa Catarina. Disponível em: <http://encipecom.metodista.br/mediawiki/index.php/Análise_de_propagandas_de_medicamentos_fitoterápicos_comercializados_em_Santa_Catarina> . Acesso em: 04 ago. 2010.

RIBEIRO, A. Q.; LEITE, J. P. V.; DANTAS-BARROS, A. M. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 1, p. 65-70, 2005.

RIBEIRO, C. V. C.; KAPLAN, M. A. C. Tendências evolutivas de famílias produtoras de cumarinas em angiospermae. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 533-538, 2002.

SAUDE E LAZER. MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Disponível em: <http://www.saudelazer.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=5830>. Acesso em: 30 set. 2010.

SILVA, M. A. Estudo térmico e cinético de precursores naturais de hormônio. Disponível em: <http://www.quimica.ufpb.br/posgrad/dissertacoes/Dissertacao_Marcelo_Alexandre.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2010.

SIMÕES, C. M. O.; SHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre/ Florianópolis: UFRGS /UFSC, 2004. 579-604 p.

VERDI, L. G.; BRIGHENTE, I. M.; PIZZOLLATTI, M. G. Gênero Baccharis (Asteraceae): Aspectos químicos, econômicos e biológicos. **Química nova**, v. 28, n. 1, p. 85-84, 2005.

VIEIRA, S. C. H.; SÓLON S.; VIEIRA M. DO C.; ZÁRATE, N. A. H. Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados-MS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20 , n. 1, p. 28-34, 2010.

YUNES, R. A.; CALINTO, J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da moderna química medicinal**. Chapecó: Argos, 2001. 321-327p.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL, F. V. Fármacos e Fitoterápicos: A necessidade da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.