

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia

**AVALIAÇÃO DE QUALIDADE PRELIMINAR DE CÁPSULAS MOLES DE
*PANAX GINSENG***

Estudante: Karoline de Britto Rocildes Abreu - 14/0024506

Orientadora: Profa. Dra. Livia Cristina Lira de Sá Barreto

Brasília - DF

2019

KAROLINE DE BRITTO ROCILDES ABREU

**AVALIAÇÃO DE QUALIDADE PRELIMINAR DE CÁPSULAS MOLES DE
*PANAX GINSENG***

Orientadora: Profa. Dra. Livia Cristina Lira de Sá Barreto

Brasília - DF

2019

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Marcos Abreu e Elaine Abreu. Obrigada por todo amor, carinho, dedicação, compreensão, confiança e pelo amor imenso que me proporcionaram durante todo o tempo. Serei eternamente grata a vocês que sempre fizeram tudo para que eu pudesse alcançar os meus objetivos, se eu cheguei onde estou hoje eu devo a vocês. Obrigada por sempre serem o meu referencial e amparo nos momentos mais difíceis. Eu amo vocês incondicionalmente.

À minha irmã Fernanda Abreu, pela paciência e apoio que sempre me deu mesmo distante fisicamente. Obrigada por tudo mana, por todos os momentos em que me apoiou. Eu te amo. Essa conquista é sua também.

Aos meus avós Edna Lopes, Everaldo Barros, Francisca Rocildes e José Haroldo. Vocês foram amparo, zelo e proteção em muitos momentos. Mesmo que sem presença física, apenas em saudade, fizeram parte de mim durante esse caminho. A vocês o meu muito obrigada.

Ao meu melhor amigo, meu amor, meu branquelo, Victor Emmanuel. Por todo amor, apoio, paciência e cuidado que teve comigo durante essa jornada. Obrigada por compartilhar as conquistas, a vida, os objetivos, sonhos e por não desistir mesmo nos momentos difíceis, mas principalmente por me mostrar diariamente o que é amar alguém de verdade. Estamos juntos nessa, branquelo! Obrigada por ser esse homem único e de tanta importância na minha vida. Escolho te amar todos os dias, sempre.

Às minhas amigas de longa data Amanda de Castro, Fernanda Vieira, Laura Santos, Letícia Corrêa e Letícia Lucena por todo o suporte que me proporcionaram em momentos de angústia e por todas as alegrias compartilhadas. Vocês são incríveis! Eu amo cada uma de vocês.

Aos presentes que a UnB me deu Isabela Fontenele, Júlia Almeida e Juliana Pereira, minhas amigas que sempre compartilharam momentos em aulas, trabalhos e que estenderam a amizade para além da Universidade. O meu muito obrigada por me acolherem e me proporcionarem boas memórias, levarei comigo com muito carinho.

À minha tia Juliana Brito que sempre esteve ao meu lado me incentivando e me auxiliando quando tudo parecia desabar ao meu redor. Ju, você foi muito importante nesse processo.

Ao meu amigo Wallace Neander, por ter me escutado nos momentos difíceis e por ter acompanhado toda a minha trajetória.

À minha sogra Tânia Liette e ao meu sogro Luiz Ernesto, por todo apoio e incentivo que me deram durante todo o período.

A todos os meus amigos do LNANO que em tanto me apoiaram durante esse semestre. Vocês são incríveis! Obrigada por me proporcionarem crescimento pessoal e profissional.

À minha orientadora, Profa. Dra. Livia Cristina Lira de Sá Barreto, com quem eu aprendi muito ao longo de toda a graduação. Agradeço não só pelos ensinamentos, mas por todas as oportunidades que me proporcionou.

Ao meu psicólogo Rafael, pelo profissionalismo e abordagem em momentos difíceis. Obrigada por toda a ajuda.

Aos técnicos do Laboratório de Tecnologias da FCE – LABTEC, Evalina Costa de Sousa, Antônio Leonardo Garcia de Freitas Garcia e Sr. Teles que me auxiliaram durante a fase experimental. Muito obrigada pelo suporte.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. LONGEVIDADE	10
1.2. FITOTERAPIA	12
1.3. GINSENG	13
1.4. METABÓLITOS	15
1.4.1. GINSENOSÍDEOS	16
1.4.2. ESTERÓIDES E TRITERPENOS	17
1.5. ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	20
1.6. CONTROLE DE QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS	21
2. METODOLOGIA	22
2.1. PESO MÉDIO	22
2.2. PREPARAÇÃO DA AMOSTRA PARA AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E SÓLIDOS SOLÚVEIS	23
2.3. AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA	23
2.4. DETERMINAÇÃO DE MATÉRIA SECA (% p/p)	26
2.5. VERIFICAÇÃO DE CONFORMIDADE DAS EMBALAGENS E BULAS	26
2.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
3.1. PESO MÉDIO	28
3.2. AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA	29
3.3. DETERMINAÇÃO DE MATÉRIA SECA (% p/p)	35
3.4. ANÁLISE DA EMBALAGEM E BULA	36
4. CONCLUSÃO	37
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparação das pirâmides etárias absolutas no Brasil, nos períodos de 1980, 2017 e uma projeção para 2060	11
Figura 2. <i>Panax ginseng</i> C. A. Mayer	14
Figura 3. Ácido glicirricínico, um triterpeno pentacíclico Fonte: Siedentopp (2008).....	17
Figura 4. Biosíntese de Unidades Isoprênicas.	18
Figura 5. Biosíntese de Monoterpenos	19
Figura 6. Biosíntese de esteróides a partir do esqualeno.	20
Figura 7. Fotografias ilustrativas dos decoctos etanólicos das cápsulas de <i>Panax ginseng</i> EMS (A) e CIFARMA (B), após dessecação em estufa à 105°C/4h	35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Dados da avaliação de peso médio dos produtos fitoterápicos (cápsulas moles 100mg de <i>Panax ginseng</i>) dos fabricantes EMS e CIFARMA.....	27
Tabela 2. Possíveis interações entre medicamentos fitoterápicos à base de Ginseng (<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey e <i>Panax quinquefolius</i> L.) e fármacos.....	29
Tabela 3 . Avaliação qualitativa dos metabólitos secundários responsáveis pela ação farmacológica dos produtos à base de <i>Panax ginseng</i> (EMS e CIFARMA): triterpenos, esteróides e saponinas.....	32
Tabela 4. Avaliação fitoquímica qualitativa dos produtos à base de <i>Panax ginseng</i> (EMS e CIFARMA): alcaloides, taninos e antraquinonas.....	34
Tabela 5. Dados da avaliação de matéria seca (% p/p) dos ilustrativas dos decoctos etanólicos das cápsulas de <i>Panax ginseng</i> EMS e CIFARMA, após dessecação em estufa à 105°C/4h.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Brasileira de Vigilância Sanitária

CIFARMA: Científica Farmacêutica

DPR: Desvio Padrão Relativo

FRC: Fadiga Relacionada ao Câncer

HCl: Ácido Clorídrico

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

OMS: Organização Mundial da Saúde

p/p: peso/peso

p/v: peso/volume

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

SNC: Sistema Nervoso Central

RESUMO

Um dos maiores ganhos da sociedade moderna tem sido o aumento da expectativa de vida. A ancianidade, no entanto, pode vir acompanhada de doenças como câncer, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, *Parkinson*, *Alzheimer*, além de outras condições como deficiências sensoriais, artrite e demência. Dessa maneira, o uso de medicamentos nessa faixa etária é aumentado. Entre as opções farmacológicas utilizadas pelos idosos, como modalidade ou alternativa de tratamento, os fitoterápicos à base de *Ginkgo biloba* (antioxidante em casos de insuficiência cerebrovascular), *Echinacea purpurea* (imunoestimulante nos casos de infecções respiratórias) e *Panax ginseng* (adaptógeno e tônico nos casos de debilidade e estresse) recebem destaque pela demanda no mercado direcionado aos idosos. Dessa maneira, o presente estudo visou comparar a qualidade, de forma preliminar, de dois fitoterápicos à base de *Panax ginseng*. Cápsulas dos fabricantes EMS e CIFARMA foram submetidos aos ensaios qualitativos para determinação de metabólitos secundários responsáveis pela atividade farmacológica do ginseng (triterpenos, esteroides e saponinas), assim como de outros metabólitos (alcalóides, taninos e antraquinonas), determinação de sólidos solúveis e peso médio. Os produtos dos diferentes fabricantes apresentaram resultados semelhantes, indicando padronização dos medicamentos à base de ginseng disponíveis no mercado farmacêutico. As bulas e embalagens não apresentam todas as especificações relatadas na RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014 - Capítulo VIII, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), podendo diminuir a adesão do paciente ao tratamento farmacológico.

Palavras-chave: *Panax ginseng*, ginsenosídeos, fitoterápicos.

1. INTRODUÇÃO

1.1. LONGEVIDADE

Um dos maiores ganhos da sociedade moderna tem sido o aumento da expectativa de vida (Wilmoth,1998). Após anos de aumentos gradativos no tempo de vida para os seres humanos (McNeill 1976), uma nova era na longevidade humana surge em meados do século XIX, quando houve um aumento significativo da expectativa de vida se comparado a séculos passados (Omran, 1971).

As forças externas como, doenças infecciosas, predação e acidentes, eram causas frequentes de mortalidade, impedindo a sobrevivência após os primeiros anos de vida. Conforme a evolução foi continuada os “humanos modernos” aprenderam a lidar com os principais perigos do mundo exterior. Como consequência, o envelhecimento é, agora, uma ocorrência comum pela primeira vez na história da nossa espécie (Olshansky et al., 2009).

É fato que hoje existem países com expectativa de vida de até 85 anos, para mulheres e de aproximadamente 80 anos para homens.

O aumento da expectativa de vida também tem elevado no Brasil, principalmente nas últimas décadas em que os brasileiros ganharam em média 25 anos de vida. Tal fato amplia a quantidade de idosos nas famílias e já é comum presenciar diversas gerações que compartilham de um mesmo período de tempo (Herédia et al.,2007), o aumento histórico da longevidade não tem previsão (Oeppen and Vaupel 2002; Wilmoth 1998).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), idoso é todo indivíduo com 60 anos ou mais. O Brasil tem mais de 28 milhões de pessoas nessa faixa etária, número que representa 13% da população do país. E esse percentual tende a dobrar nas próximas

décadas, segundo a Projeção da População, divulgada em 2018 pelo IBGE, a Figura 1 mostra um estudo comparativo do IBGE entre as pirâmides etárias absolutas no Brasil em diferentes períodos.

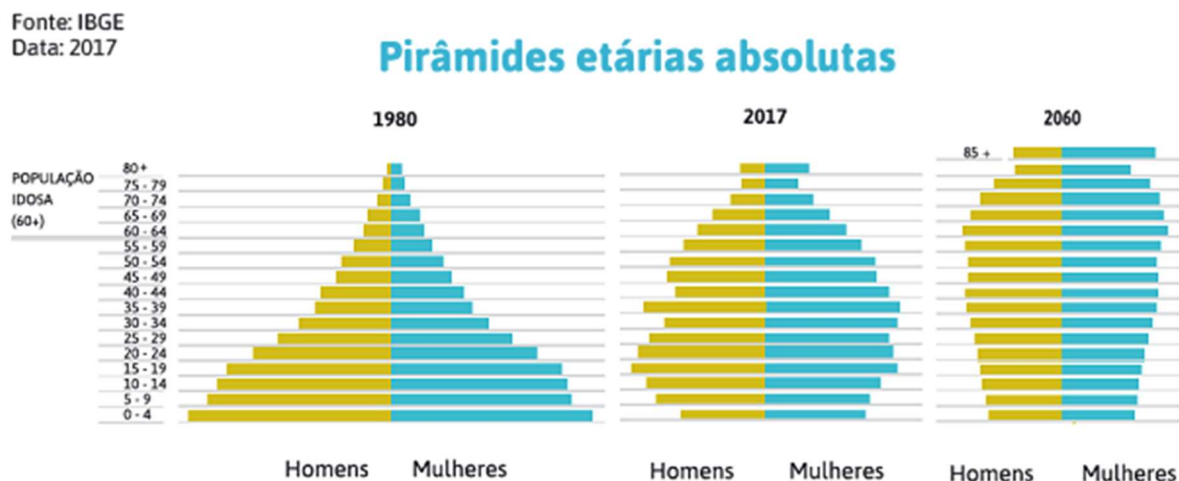


Figura 1. Comparação das pirâmides etárias absolutas no Brasil, nos períodos de 1980, 2017 e uma projeção para 2060. Fonte: IBGE

A ancianidade, no entanto, veio acompanhada de um aumento de doenças como câncer, doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e doença de Alzheimer, além de outras condições como deficiências sensoriais, artrite e demência (Olshansky et al., 2009) desta forma, a saúde é uma área influenciada pelo envelhecimento sendo responsável por prover qualidade de vida na posteridade, já que é importante sempre avaliar em que estado as pessoas estão chegando ao envelhecimento.

Idosos devem efetivamente chegar a idades mais avançadas com saúde e não apenas com o objetivo de viver mais, independente das condições nas quais estão inseridos (Willig et al., 2015).

Em consequência das comorbidades na senilidade, existe uma crescente busca por meios de prevenção dessas doenças. Uma antelação comum tem sido o uso de

suplementos alimentares, fitoterápicos e complexos polivitamínicos. Estudos mostram que de todas as terapias farmacológicas associadas à alopatia a mais utilizada é a fitoterapia, com grande potencial de interação medicamentosa. (De Souza Silva et al, 2014).

1.2. FITOTERAPIA

Os anos de 2838- 2698 a.C. são os responsáveis por datar os primeiros registros do uso de fitoterápicos. Neste período o imperador chinês Shen Nung classificou 365 ervas medicinais e venenos usados por inspiração de seu deus da criação, Pan Ku (De França et al.,2017; Simon, 2001; Vale, 2002).

Tribos primitivas também usavam medicações à base de matéria-prima vegetal, de onde extraíam o princípio ativo (Simon, 2001). As plantas medicinais correspondem às mais antigas “armas” empregadas pelo homem no tratamento de enfermidades de todos os tipos, ou seja, a utilização de plantas na prevenção e/ou na cura de doenças é um hábito que sempre existiu na história da humanidade (Moraes et al., 2001).

Atualmente os fitoterápicos são terapia complementar em saúde e a sua utilização vem sendo cada vez mais frequente (Veiga-Junior, 2008; Silva et al., 2006; Brownie, 2006; Canter & Ernst, 2004). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a medicina tradicional/alternativa é a opção de cuidado com a saúde mais procurada ao redor do mundo.

A fitoterapia é atualmente uma das práticas de medicina alternativa, se baseando na utilização de matéria-prima vegetal como tratamento para diversos sintomas e doenças (Barbosa et al., 2019).

De acordo com a RDC nº 26/2014, são considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e

eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade.

Inquéritos de saúde realizados em vários países têm focalizado o uso desses medicamentos entre os idosos, sendo que alguns apontam uma maior utilização destes em comparação aos adultos e jovens (Bardia et al., 2007; Canter et al., 2004) e que os principais fitoterápicos utilizados por idosos são ginkgo, equinácea e ginseng (Brownie, 2006; Bruno et al., 2005; Gunther et al., 2004).

1.3. GINSENG

O ginseng, matéria-prima foco deste estudo, é uma erva perene originária da Coreia, China (*Panax ginseng* C.A. Meyer), Himalaia (*Panax pseudo-ginseng*), Vietnã (*Panax vietnamensis*), Japão (*Panax japonicus*) e América do Norte (*Panax quinquefolium*) (Kitts et al., 2000).

A palavra Ginseng se refere à raiz ou rizoma de *Panax ginseng* C.A. Meyer (família Araliaceae), uma planta perene de pequenas flores brancas (que florescem a partir do terceiro ano do seu ciclo de vida) e bagas vermelhas (frutos), também conhecida por “ginseng coreano” por conta da sua origem, apesar de atualmente ser cultivada em todo o mundo (Who, 1999; Fernandes, 2011).

O nome *Panax ginseng*, demonstrado na Figura 2, deriva do grego *Pan* (todo) e *axos* (cura), que em conjunto significa panacéia. A palavra ginseng deriva do termo chinês *rensheng*, que significa raiz com forma de homem. A idade do ginseng é de aproximadamente 3 milhões de anos. Durante 4000 anos, os médicos orientais vem prescrevendo o ginseng como tônico e restauradores do organismo humano, isolado ou em associação com a acupuntura. Também figura entre as antigas escrituras sagradas da Índia (Governo de Londrina).

Dentro da filosofia chinesa da arte da cura, o ginseng teria “o poder restaurador das cinco vísceras”, que regulavam o equilíbrio entre o Yin e o Yang, sendo considerada uma das plantas profiláticas, juntamente com o alho e o ginseng siberiano (*Eleutherococcus*), chegou a Europa entre os séculos XIII e XIV, através de Marco Polo e de Luis XIV ().



Figura 2. *Panax ginseng* C. A. Mayer. Fonte: Degmar ferro – Editora Atheneu, São Paulo.

Esta raiz é usada há mais de 2000 anos nos países orientais para aumentar a energia e a função imunológica, além de ter uma variedade de atividades farmacológicas nos sistemas cardiovascular, endócrino, imunológico e nervoso central (Bhattaacharya et al., 1991).

O ginseng tem sido amplamente estudado, no âmbito da Medicina, na contenda da descoberta de novos compostos farmacologicamente ativos. Como resultado, foram isolados dezenas de compostos distintos, dos quais mais de 150 são saponinas, das raízes e também de outras partes da planta, como folhas, flores e frutos (Bruneton, 1999; Cunha e Roque, 2005; Jia et al., 2009)

Os principais componentes ativos reconhecidos do ginseng são um grupo de 30 saponinas triterpênicas diferentes, também referidas como ginsenosídeos, que variam em conteúdo e proporções relativas entre as diferentes espécies de ginseng (Chang-Xiao et

al., 1992; Attele et al., 1999). Além das saponinas, designadas por “ginsenosídeos”, estudos mostram que no ginseng foram encontrados também polissacarídeos, dos quais se destacam os panaxanos, polissacarídeos heterogêneos do tipo peptidoglicano; Polienos, nos quais se incluem o falcarinol, e o ácido linolênico; Flavonoides; Vitaminas do grupo B; além de óleos essenciais sesquiterpênicos (Fernandes, 2011).

1.4. METABÓLITOS

As plantas são capazes de produzir diversos metabólitos. Tais compostos não são responsáveis pela manutenção das células em atividades como o crescimento, desenvolvimento e reprodução (Fraenkel, 1959), mas possuem papéis importantes na defesa destes organismos. Portanto, eles geralmente são sintetizados em plantas para necessidades particulares, nem todas possuem todos os metabólitos (Kabera et al., 2014).

Metabólitos secundários muitas vezes podem ser criados por vias sintéticas, modificadas de metabólitos primários, ou compartilham substratos de origem do metabólito. As plantas estão evoluindo para se adaptar a ambientes através da codificação genética de informações úteis de diversas sínteses de metabólitos secundários (Waterman, 1992).

Os metabólitos secundários abrangem classes como Alcalóides, Triterpenos, Esteróides, Taninos, Saponinas, Antraquinonas e outros que não serão abordados no decorrer deste estudo.

1.4.1. GINSENOSSÍDEOS

Dos inúmeros ginsenosídeos que foram identificados a partir do ginseng, seis (nomeadamente Rb1, Re, Rc, Rd, Rb2 e Rg1) foram escolhidos para padrões de referência para produtos de ginseng. (Yuan- Chun et al., 1995).

Na Alemanha, Garriques (1854) foi o responsável pelo isolamento do primeiro princípio ativo das raízes do ginseng, uma saponina. Logo após o isolamento, a identificação foi realizada por Elyakov e seus colegas da Universidade de Moscou (Elyakov et al., 1962; Proctor et al., 1987)

Concomitantemente, Lin (1961) em Taiwan e Shibata e seus colegas (Shibata et al. 1962a, b, 1963) na Universidade de Tóquio também relataram o isolamento e identificação de saponinas. Desde essa época, centenas de artigos apresentam os detalhes químicos dessa substância, toda a descrição pode ser encontrada em Rashap et al. (1984).

Os russos (Elyakov et al. 1962) isolaram seis saponinas da raiz de *Panax ginseng*, que eles chamavam de panaxosídeos. Eles os dividiram em dois grupos ABC e DEF, com base na estrutura das agliconas modificadas (parte não açucarada do glicosídeo). O grupo ABC tem o panaxatriol como aglicona e o grupo DEF tem panaxadiol (Proctor et al., 1987). Shibata et al. (1962a, b, 1963) chamou as saponinas de ginsenosídeos ao invés de panaxosídeos.

Embora a fonte tradicional do ginsenosídeo do ginseng seja a raiz, tanto a folha quanto outras partes da planta também contêm quantidades significativas do composto (Mizuno et al., 1994).

Os glicosídeos saponosídicos têm este nome devido ao fato de formarem espuma abundante quando agitados com água (do latim *sapo* = sabão). Têm gosto amargo e acre

e os medicamentos que os contêm geralmente são esternutatórios (provocam espirros) e irritantes para as mucosas.

As saponinas são glicosídeos de esteróides ou de terpenos policíclicos. É uma estrutura com caráter anfifílico, parte da estrutura com característica lipofílica (triterpeno ou esteróide) e outra hidrofílica (açúcares). Essa característica determina a propriedade de redução da tensão superficial da água e suas ações detergentes e emulsificante (SCHENKEL et al., 2001). São classificadas de acordo com o número fundamental da aglicona, e também, pelo seu caráter ácido, básico ou neutro. Assim, quanto a aglicona, denominam-se saponinas esteroidais e saponinas triterpênicas (Castejon, 2011).

O caráter ácido ocorre pela presença de grupamento carboxila na aglicona ou na cadeia de açúcares. O caráter básico decorre da presença de nitrogênio, em geral sob forma de uma amina secundária ou terciária, como nos glicosídeos nitrogenados esteroidais (SCHENKEL et al., 2001). Outra classificação refere-se ao número de cadeias de açúcares ligado na aglicona. Assim, saponinas monodesmosídicas possuem cadeia de açúcares, enquanto as saponinas bidesmosídicas possuem duas cadeias de açúcares, a maioria com ligação éter na hidroxila em C-3 e a outra com ligação éster (WINA et al., 2005).

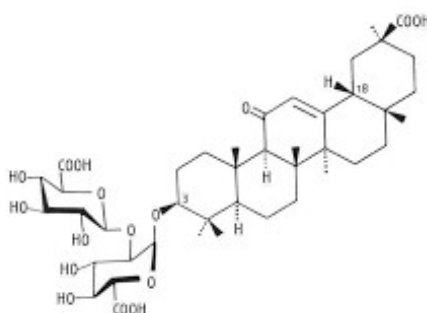


Figura 3. Ácido glicirricínico, um triterpeno pentacíclico Fonte: Siedentopp (2008).

São compostos não nitrogenados que se dissolvem em água originando soluções afrógenas (espumantes), por diminuição da tensão superficial do líquido. Apresentam ainda as propriedades de emulsionar óleos e de produzir hemólise. Esta última deve-se à capacidade do glicosídeo de se combinar com as moléculas de colesterol presentes na membrana dos eritrócitos, perturbando o equilíbrio interno-externo e promovendo a ruptura da célula com consequente liberação da hemoglobina.

Quimicamente, constituem um grupo heterogêneo, sendo classificados em glicosídeos saponosídicos do tipo esteroide (p.ex., ecogênica) e do tipo triterpênico (p.ex., ácido glicirretínico) (Sociedade Brasileira de Farmacognosia).

Além de ginsenosídeos, polissacarídeos, flavonoides, substâncias mucilaginosas, aminoácidos, vitaminas, colina, pectina, outras substâncias também foram encontradas em diferentes partes da planta de ginseng (Liu, 1975; Zhang et al., 1979, 1980; Chen et al., 1983; Wang, 1985; Wang et al., 1986; Chen 1987). É aceito que os ginsenosídeos são os principais constituintes responsáveis pela ação farmacológica dos ginseng. A ação primária é como uma substância adaptógena que corrige os desequilíbrios fisiológicos humanos (Proctor et al., 1987).

1.4.2. ESTERÓIDES E TRITERPENOS

Os esteroides e triterpenos também são metabólitos importantes deste tubérculo. Os fitoesteroides compreendem uma grande classe de compostos encontrados em diversas partes das plantas sendo, no reino vegetal, o equivalente ao colesterol entre os mamíferos. Há evidências de que alguns fitoesteroides são eficazes contra doenças cardiovasculares, reduzindo os níveis de colesterol. Os esteroides livres ou ligados a açúcares ou ácidos

são normalmente os primeiros a serem isolados como compostos cristalinos (Queiroz, 2009).

Os terpenóides são parte de uma diversa família de produtos naturais, derivada de unidades isoprênicas (C5). Os compostos terpênicos são classificados a partir da quantidade de unidades isoprênicas, podendo ser monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), sesterterpenos (C25), triterpenos (C30) e tetraterpenos (C40). Os esteróides são triterpenóides modificados (Dewick, 2002). As unidades isoprênicas bioquimicamente ativas são dois ésteres difosfato (pirofosfato - OPP): difosfato de dimetilalila (DMAPP) e difosfato de isopentenila (IPP). Estas unidades são derivadas do metabolismo do acetato advindos da rota do ácido mevalônico (MVA), que por sua vez é formado por três moléculas de acetil-coenzima A (Dewick, 2002), como pode ser visto na Figura 4.

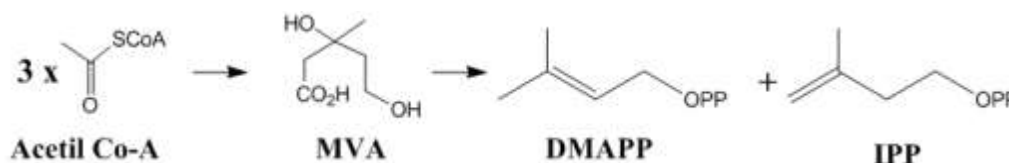


Figura 4. Biosíntese de Unidades Isoprênicas. Fonte: Queiroz, 2009

Para a biosíntese dos monoterpenos ocorre a combinação de DMAPP e IPP via a enzima preniltransferase originando o difosfato de geranila (GPP). Acredita-se que esta etapa envolve primeiramente a formação do cátion alílico a partir da saída do ânion pirofosfato do DMAPP, seguida da adição da ligação dupla do IPP gerando um carbocátion terciário e por último, perda estereoespecífica de um próton formando uma ligação dupla. Esta seqüência de reações produz um difosfato de monoterpeno, o geranil pirofosfato GPP (Dewick, 2002).

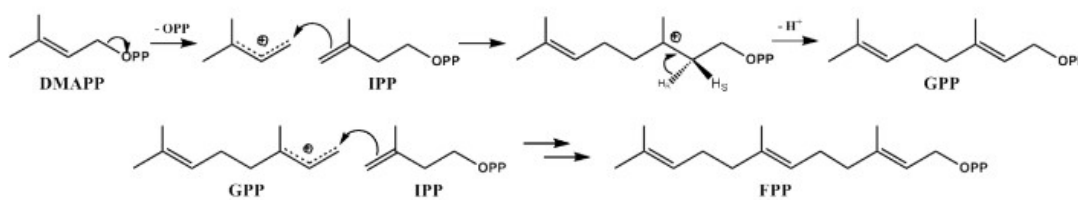


Figura 5. Biosíntese de Monoterpenos. Fonte: Queiroz, 2009

A química da formação dos terpenóides é essencialmente baseada na reatividade do carbocátion, que pode sofrer reações de adição de água ou de eliminação, funcionalizando estes compostos formando álcoois, aldeídos, cetonas e mais raramente acetatos. A adição posterior de uma unidade IPP (C5) ao geranyl difosfato sob ação da enzima preniltransferase leva ao precursor fundamental dos sesquiterpenos, o farnesil difosfato FPP (Dewick, 2002), como pode ser observado na Figura 5.

Diterpenos originam-se a partir de reações intramoleculares do geranylgeranyl pirofosfato GGPP, que por sua vez é formado a partir da adição de IPP a farnesil pirofosfato. Diterpenos originam-se a partir de reações 4 intramoleculares do geranylgeranyl pirofosfato GGPP, que por sua vez é formado a partir da adição de IPP a farnesil pirofosfato (Dewick, 2002).

Como demonstrado na Figura 6, os triterpenos e esteróides são formados pela união de duas moléculas de FPP (C15) unidas cauda-cauda para formar o esqualeno que sofre uma epoxidação catalisada por enzima gerando o esqualeno-2,3-óxido. A protonação do epóxido permite a abertura do anel para formar um cátion terciário, que sofre adição da ligação dupla C6–C7 formando um anel de seis membros e um novo cátion terciário. Através de novas adições das ligações duplas ocorrem ciclizações com formação de três anéis de seis membros e um anel de cinco membros gerando o cátion terciário protosteril que, em plantas, pode formar um anel ciclopropano através da perda de um próton da metila ligada em C10 originando o cicloartenol ou, em animais e fungos, o alceno lanosterol pela perda de um próton (Dewick, 2002).

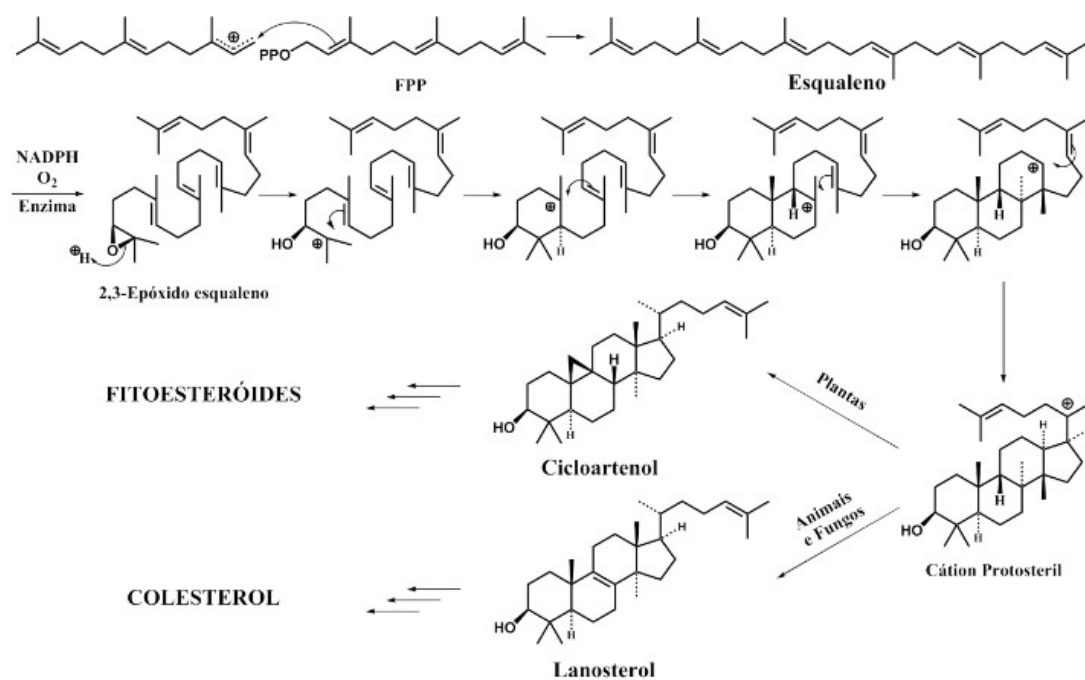


Figura 6. Biosíntese de esteroides a partir do esqualeno. Fonte: Queiroz, 2009

A formação dos triterpenos através da ciclização do esqualeno segue a estereoquímica cadeira-bote-cadeira-bote. Os fitoesteróides são triterpenóides modificados contendo o sistema tetracíclico do ciclopentanoperidrofenantreno e derivam-se do cicloartenol, mas sem as metilas no C4 e C14 (Dewick, 2002).

Os esteróides são encontrados como álcool livre (3-OH), esterificados a ácidos graxos ou como glicosídeos. São constituintes das membranas em plantas, algas e fungos e afetam a sua permeabilidade (Dewick, 2002; Gros, 1985).

1.5. ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

A literatura científica relativa aos efeitos terapêuticos do ginseng é bastante extensa, baseando-se em estudos clínicos, pré-clínicos e laboratoriais, são constatados efeitos farmacológicos em diversos níveis como a capacidade de favorecer a recuperação da homeostasia e do equilíbrio metabólico; em relação ao sistema nervoso central (SNC), como estimulante, potenciando as capacidades de memorização e de aprendizagem e

como neuroprotetor; utilizado na profilaxia da hipertensão e da hiperglicemia; indicado ainda para o alívio do estresse e como antipsicótico; com efeito inibidor tumoral e elevado potencial na prevenção destas patologias, nomeadamente ao nível do sistema imunológico; como antimicrobiano; e ainda como estimulante da libido (Nocerino et al., 2000; Jia et al., 2009).

As saponinas isoladas do *Panax ginseng* exibem atividade antifúngica, reduzindo a mobilidade de zoósporos, e antiviral, inibindo a replicação de ácido desoxirribonucleico (ADN) viral e a síntese de proteínas da cápside do herpesvírus tipo 1 (Simões et al., 1999; Sparg et al., 2004). Atribuem-se estes efeitos aos compostos ativos maioritários, os ginsenosídeos, cuja capacidade de direccionar a sua ação a diversos tipos de células e de tecidos, produzindo um vasto leque de respostas farmacológicas, tem sido amplamente investigada (Fernandes, 2011).

1.6. CONTROLE DE QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS

Segundo a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4, DE 18 DE JUNHO DE 2014, da ANVISA, os testes de identificação devem estabelecer a autenticidade da droga vegetal e/ou derivado vegetal e devem ser discriminatórios para os adulterantes/substituintes que são susceptíveis de ocorrer.

As técnicas de amostragem utilizadas nos testes de controle de qualidade devem ser bem aplicáveis para representar eficazmente a amostra. Dentre os ensaios descritos para a prospecção fitoquímica estão os ensaios qualitativos, dos quais serão relatados neste estudo com o objetivo de identificar grupos funcionais característicos de matéria-prima vegetal descrita e caracterizada nos tópicos anteriores, Ginseng, em cápsulas moles de duas marcas distintas a fim de que seja analisada a veracidade no quesito qualidade dos fitoterápicos de uso geriátrico.

2. METODOLOGIA

Os medicamentos fitoterápicos à base de ginseng, cápsulas moles de 500mg, dos fabricantes EMS e CIFARMA, foram adquiridos em farmácias comerciais do Distrito Federal (Brasil) e submetidas aos ensaios descritos a seguir.

2.1. PESO MÉDIO

Para a determinação de peso médio, 20 cápsulas, de cada fabricante, foram identificadas e pesadas individualmente em balança analítica (Weblabor). Em seguida, o conteúdo das cápsulas foi retirado e os invólucros lavados com éter etílico. Após evaporação do solvente, em condições ambientais, os invólucros foram pesados em balança analítica (BRASIL, 2010).

O peso médio e desvio padrão relativo foram calculados de acordo com as equações 1 e 2, no *Excel*.

Eq. 1

$$P = \frac{\sum p'}{n}$$

Onde P corresponde ao peso médio (g), $\sum p'$ corresponde ao somatório dos pesos (g) das amostras e n corresponde ao número de amostras (cápsulas moles).

Eq. 2

$$DRP = \frac{S}{P}$$

Onde DRP corresponde ao desvio padrão relativo, S corresponde ao desvio padrão e P corresponde ao peso médio (g).

2.2. PREPARAÇÃO DA AMOSTRA PARA AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E SÓLIDOS SOLÚVEIS

O conteúdo de 20 cápsulas de cada fabricante (10,45g para EMS e 11,80g para CIFARMA), foi retirado e submetido a decocção em etanol P.A. (Vetec) (35mL para produto da CIFARMA e 31mL para EMS) por 3 minutos. Os decoctos obtidos (concentração teórica de 337 mg/ml) foram deixados sob agitação por 10 minutos, com o auxílio de barra magnética. Em seguida, foram filtrados, acondicionados em frasco âmbar e armazenados sob refrigeração (geladeira à 8°C) por um período total de uma semana, sendo retirados do acondicionamento nos dias de análise. Para a realização dos ensaios, a amostra era utilizada após estabilização à temperatura ambiente.

2.3. AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA

As análises qualitativas dos metabólitos secundários dos decoctos de ginseng (CIFARMA e SEM) foram realizadas conforme as reações químicas recomendadas pela ANVISA (BRASIL, 2014): reação de *Liebermann-Burchard* para triterpenos e esteroides; reação de *Mayer* e reação de *Dragendorff* para Alcaloides; reação com cloreto férrico (FeCl_3) e precipitação com gelatina para taninos, e reação de *Borntrager* para antraquinonas. A determinação de saponinas foi realizada pelo ensaio de afrogenicidade (BRASIL, 2010).

Determinação de triterpenos e esteróides

Para a determinação de triterpenos e esteroides, procedeu-se a realização da reação de *Liebermann-Burchard*, onde as colorações dos halos formados indicam a presença de triterpenos (vermelha ou marrom) e/ou esteroides (verde ou azul). O decocto de cada produto foi colocado em placas de Petri e submetido à evaporação na chapa de

aquecimento. O resíduo aderido à placa foi lavado com 2mL de clorofórmio P.A. (Vetec). Essa solução foi transferida para um tubo de ensaio e adicionou-se lentamente, deixando-se escorrer pelas paredes do tubo, 2,5 mL de anidrido acético P.A. (Dinâmica) e 0,5 mL de ácido sulfúrico P.A. (Dinâmica).

Determinação de saponinas

O ensaio de afrogenicidade (formação de espuma abundante e persistente) para a determinação de saponinas foi realizado em paralelo ao ensaio citado previamente para a determinação de triterpenos e esteroides, com a utilização do resíduo com característica polar presente na placa de Petri após lavagem com clorofórmio. Após a evaporação completa do clorofórmio à temperatura ambiente, adicionou-se água destilada. Esta solução foi transferida para um tubo de ensaio, que foi agitado manualmente e de forma vigorosa para provocar a formação de espuma. Após agitação, a solução ficou em observação por 5 minutos para verificação da persistência da espuma formada.

Determinação de Alcaloides

Para a determinação de Alcaloides foram utilizados três diferentes reativos gerais: reativo de *Mayer* que é composto por solução aquosa de mercúrio e iodeto de potássio; reativo de *Bouchardat*, que tem por constituição a solução aquosa de ácido silicotungstíco, e reativo de *Dragendorff*, composto por solução aquosa de subnitrito de bismuto, ácido nítrico e iodeto de potássio.

O decocto de cada produto foi colocado em 3 vidros de relógio (2mL em cada recipiente). Foi adicionado 1mL de solução diluída de ácido clorídrico (HCl à 0,1%) aos decoctos. Em seguida, foi adicionada uma gota de reagente (*Mayer*, *Bouchardat* ou *Dragendorff*) e observou-se a existência de precipitação com coloração (precipitado

branco, marrom ou alaranjado, de acordo com os respectivos reagentes). A ocorrência de reação com apenas dois reativos já indica a presença desse metabólito.

Determinação de taninos

A verificação de taninos foi realizada por duas reações, precipitação e coloração com FeCl_3 (azul ou verde para taninos hidrolisáveis ou condensados, respectivamente) e precipitação com gelatina.

Reação com gelatina:

Os decoctos (2mL de cada) foram acidificados com solução diluída de ácido clorídrico diluído à 0,1%. A cada decocto foram gotejadas solução aquosa de gelatina à 2,5% p/v.

Reação com FeCl_3 :

Aos decoctos (2mL de cada) foram adicionados 10 ml de água destilada, seguidos de 4 gotas de solução metanólica de cloreto férrico à 1% p/v.

Determinação de antraquinonas

Para a identificação de antraquinonas foi realizada a reação de *Borntrager*, através da diluição de 5mL de cada decocto com 5mL de água destilada à temperatura ambiente. À essa solução juntou-se 10mL de amônia. A coloração alaranjada da solução obtida após reação, indica a presença de antraquinonas na amostra avaliada.

2.4.DETERMINAÇÃO DE MATÉRIA SECA (% p/p)

O teor de sólidos solúveis, resíduo seco ou matéria seca (% p/p), de cada produto foi determinado em triplicata. Os decoctos (2g) colocados em placas de *Petri*, previamente pesadas em balança analítica, com as respectivas tampas, foram levados à estufa

(105°C/4h). Em seguida, após arrefecimento das placas, o decocto dessecado foi pesado. A matéria seca (% p/p) foi calculada de acordo com a equação 3.

Eq. 3.

$$\text{Matéria seca (\%)} = 100 \left(\frac{P}{P'} \right)$$

Em que P é a massa (g) do decocto dessecado (massa final) e P' a massa (g) do decocto fluido (massa inicial).

2.5. VERIFICAÇÃO DE CONFORMIDADE DAS EMBALAGENS E BULAS

A conformidade das embalagens e das bulas de cada produto foi avaliada seguindo as recomendações da RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014 - Capítulo VIII, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os parâmetros levaram em consideração o *layout* e as informações descritas tanto na embalagem, quanto na bula. As informações analisadas visam a adesão e eficácia do tratamento, certificando que os critérios estão dentro da legislação vigente conforme a seção I, que dispõe sobre a embalagem, sendo a subseção I para a embalagem secundária e subseção II para a embalagem primária e seção II a respeito do folheto informativo.

2.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a avaliação da matéria seca e peso médio foi realizada uma análise estatística descritiva para determinar a média e o desvio padrão relativo das amostras. Todos os valores brutos foram inseridos em planilha no *Excel*, a fim de que fosse possível a avaliação dos valores calculados entre os fabricantes e análise das conformidades com base na presença ou ausência de divergências estatísticas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. PESO MÉDIO

Os dados obtidos com a avaliação de peso médio para as cápsulas moles fabricadas pela EMS e CIFARMA, respectivamente, são ilustrados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados da avaliação de peso médio dos produtos fitoterápicos (cápsulas moles 100mg de *Panax ginseng*) dos fabricantes EMS e CIFARMA.

AMOSTRA	EMS			CIFARMA		
	Cápsula (mg)	Invólucro (mg)	Conteúdo = cápsula – invólucro (mg)	Cápsula (mg)	Invólucro (mg)	Conteúdo = cápsula – invólucro (mg)
1	992,00	247,00	745,00	1035,00	289,00	746,00
2	992,00	249,00	743,00	1045,00	292,00	753,00
3	994,00	253,00	741,00	1047,00	301,00	746,00
4	1001,00	260,00	740,00	1047,00	303,00	744,00
5	1020,00	272,00	748,00	1045,00	289,00	756,00
6	1010,00	277,00	733,00	1047,00	312,00	735,00
7	993,00	254,00	739,00	1056,00	319,00	737,00
8	997,00	251,00	746,00	1051,00	308,00	744,00
9	996,00	252,00	744,00	1046,00	307,00	739,00
10	1006,00	266,00	740,00	1045,00	319,00	726,00
11	1008,00	258,00	750,00	1036,00	300,00	736,00
12	990,00	244,00	746,00	1046,00	319,00	727,00
13	1006,00	260,00	746,00	1048,00	284,00	764,00
14	1012,00	267,00	745,00	1046,00	306,00	740,00
15	1013,00	271,00	742,00	1019,00	300,00	719,00
16	1012,00	277,00	735,00	1050,00	348,00	702,00
17	1013,00	272,00	741,00	1013,00	292,00	721,00
18	1009,00	252,00	757,00	1033,00	291,00	742,00
19	1013,00	274,00	739,00	1048,00	305,00	743,00
20	993,00	246,00	747,00	1042,00	310,0	732,00
Média ± desvio padrão	1003 ± 9	260 ± 11	743 ± 5	1042 ± 10	304 ± 14	737 ± 14

O peso médio para as cápsulas moles da EMS foi de $743 \pm 5\text{mg}$ e para a CIFARMA de $737 \pm 14\text{mg}$. Segundo a Farmacopeia Brasileira, as cápsulas com menos 300 mg podem ter o seu limite de variação em $\pm 10\%$, enquanto que as cápsulas com 300 mg ou mais podem ter o limite de variação em $\pm 7,5\%$ sendo que, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas e, por isso, pode-se dizer que os resultados estão dentro dos limites aceitáveis e, portanto, dentro da qualidade exigida nas normas vigentes, visto que, nenhuma das cápsulas em ambas as marcas excedeu o limite descrito.

3.2. AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA

As análises qualitativas dos metabólitos secundários responsáveis pela ação farmacológica dos produtos à base de *Panax ginseng*: triterpenos, esteroides e saponina, foram realizadas para a comprovação de presença dessa droga vegetal indicada nas embalagens dos produtos em estudo. As determinações de outros metabólitos: Alcaloides, taninos e antraquinonas, foram realizadas para a verificação preliminar de contaminação ou adulteração dos produtos com microrganismos, outro vegetal ou fitofármaco.

Como alguns exemplos, podemos citar adulteração do produto com adição de cafeína ou de outra droga vegetal que a contenha, para proporcionar efeito estimulante. A presença de cafeína (metilxantina) proporcionaria o resultado positivo com os reagentes gerais para Alcaloides. A contaminação dos produtos por algumas espécies de fungos produtores de antraquinonas (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Claviceps*) ou por raízes e rizomas de ruibarbo (*Rheum palmatum L.* e *Rheum officinale Bail*), por exemplo, poderiam proporcionar resultado positivo nessa análise.

Os resultados das análises fitoquímicas qualitativas são apresentadas nas Tabelas 2 e 3.

Os medicamentos fitoterápicos, por possuírem atividade farmacológica através dos metabólitos secundários, tem grandes chances de exercer interação medicamentosa com outros medicamentos. Tal fato é de extrema relevância para idosos por conta da grande quantidade de medicamentos que essa faixa etária faz uso. Um estudo, realizado pela Universidade Federal de Santa Catarina mostrou as interações medicamentosas entre o Ginseng e outros medicamentos não fitoterápicos. A Tabela 2 mostra as interações medicamentosas entre o Ginseng e medicamentos não fitoterápicos (Alexandre, 2008).

Tabela 2. Possíveis interações entre medicamentos fitoterápicos à base de Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey e *Panax quinquefolius* L.) e fármacos

Classe farmacológica	Fármacos	Mecanismo de interação	Possíveis efeitos	Referências
Antidepressivos inibidores da MAO	Fenelzina	Não estabelecido	Cefaléia, insônia e tremor	Shader & Greenblatt, 1985; Shader & Greenblatt, 1988; Jones & Runikis, 1987
Anticoagulantes orais	Varfarina	Potencialização do efeito anticoagulante	↑ risco de hemorragia	Janetzky & Morreale, 1997; Yuan et al., 2004; Jiang et al., 2004; Jiang et al., 2005
Estrogênios	Contraceptivos orais à base de estrogênios	Antividade estrogênica sinérgica	Mastalgia, sangramento menstrual excessivo	Palmer et al., 1978; Punnonen & Lukola, 1980; Greenspan, 1983
Anti-hipertensivos inibidores dos canais de Ca ²⁺	Nifedipina	Não estabelecido	Cefaléia, constipação, insuficiência cardíaca	Smith et al., 2001
Anti-hipertensivos diuréticos de alça	Furosemida	Não estabelecido	Hipotensão e edema	Becker et al., 1996
Hipoglicemiantes	Insulina	↑ da secreção e sensibilidade à insulina	Hipoglicemia grave	Vuksan et al., 2000a,b,c; Vuksan et al., 2001
Etanol	-	Indução da isoforma CYP2E1	Redução da concentração plasmática do etanol	Lee et al., 1987
Vacinas	Vacinas para prevenção da gripe por influenza	↑ da resposta imunológica	↓ dos sintomas da gripe	Scaglione et al., 1996

Triterpenos e esteróides

A reação de *Liebermann-Burchard* (Tabela 3) realizada com os distintos extratos proporcionou resultado positivo tanto para triterpenos quanto para esteroides, com

diferenças na intensidade das colorações observadas. Como também na disposição das colorações no tubo de ensaio. Esse resultado pode indicar a presença de compostos com distintas densidades e em quantidades diferentes, mesmo elaborando os decoctos com mesma concentração (p/v) teórica.

Saponinas





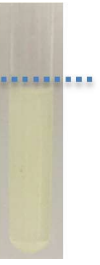
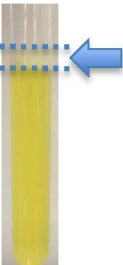
Os ginsenosídeos, saponinas triterpênicas ou esteroidicas (geninas ligadas à açúcares), estão presentes em grande quantidade no Ginseng. Através de ensaios clínicos e *in vitro* foi demonstrado que estes compostos são os responsáveis pela resposta farmacológica neuroprotetiva (Kim et al., 1990), preservação da memória (Who, 1999) e antioxidante (Who, 1999), o que justifica seu uso geriátrico.

Portanto, o resultado positivo para essa classe de metabólitos era esperado para ambos os produtos. Entretanto, o ensaio de afrogenicidade foi positivo apenas para o decocto das capsulas moles produzidas por CIFARMA, que apresentou espuma persistente por mais de 5 minutos após cessar a agitação da amostra (Tabela 1).

O resultado negativo para saponinas com o decocto EMS, não descarta a presença da droga *Panax ginseng* no produto em estudo. Análises mais específicas (cromatografia, espectroscopia, espectrometria, etc), são necessários para confirmar a ausência dos metabólitos responsáveis pela ação terapêutica ou confirmação da presença de ativos apenas na forma de geninas (triterpenos e esteroides), com melhor biodisponibilidade. Visto que para alcançarem a circulação plasmática e exercerem sua ação farmacológica, é necessária a clivagem das ligações glicosídicas dos ginsenosídeos, por ação da β -glucosidase da microbiota intestinal, durante a fase de metabolização. O *Panax ginseng* (Asian ginseng), apresenta os tipos Rb1 e Rg1 de ginsenosídeos, que podem afetar diretamente o cérebro por meio da ativação de receptores de esteróides intracelulares,

regulando a neurotransmissão do Gamma-Aminobutyric Acid (GABAergic) fornecendo neuroproteção em várias regiões cerebrais, portanto o Ginseng tem a capacidade de modular neurotransmissores como o GABA, assim como a dopamina, noradrenalina e serotonina (Park et. al., 2014, Barton et. al, 2013).

Tabela 3. Avaliação qualitativa dos metabólitos secundários responsáveis pela ação farmacológica dos produtos à base de *Panax ginseng* (EMS e CIFARMA): triterpenos, esteróides e saponinas.

METABÓLITO	Reagente	Reação positiva	DECOCTO EMS		DECOCTO CIFARMA	
			Ilustração do ensaio	Interpretação do resultado	Ilustração do ensaio	Interpretação do resultado
Triterpenos	<i>Liebermann-Burchard</i>	Solução vermelha ou marrom		+		+
Esteróides	<i>Liebermann-Burchard</i>	Solução verde ou azul		+		+
Saponinas	Afrogenicidade	Espuma abundante e persistente		-		+

Nota: resultado positivo (+) e resultado negativo (-).

Alcalóides

A reação de precipitação em ambos produtos ocorreu apenas com o reativo de *Dragendorff* (Tabela 4). Este resultado não permite afirmar a presença de alcalóides, pois seria necessária a precipitação com mais de dois reativos gerais. Sendo assim, ambos produtos apresentam resultados condizentes com a literatura existente para essa droga vegetal.

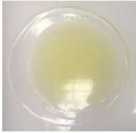
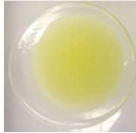
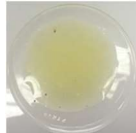
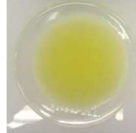
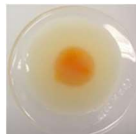

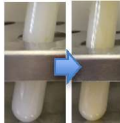
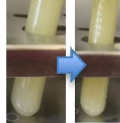

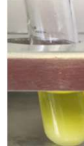

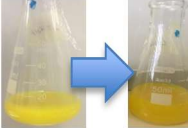
Taninos

A adição de solução de gelatina (Tabela 4) aos decoctos provocou a turvação da solução, indicando a formação intensa de precipitados. Entretanto, esse resultado foi considerado falso positivo, pois a reação de coloração e precipitação com $FeCl_3$ não ocorreu com nenhum produto em teste. Esses resultados indicam a presença de substâncias de baixa polaridade que precipitam em contato com água ou solução metanólica dos reagentes usados na determinação de taninos. A ausência desse metabólito é corroborada pela literatura descrita para o Ginseng.

Antraquinonas

A reação de *Borntrager* para determinação de antraquinonas foi positivo em ambos produtos. Na Tabela 4 é possível observar a coloração alaranjada dos decoctos diluídos com água destilada após a adição da amônia.

Tabela 4. Avaliação fitoquímica qualitativa dos produtos à base de *Panax ginseng* (EMS e CIFARMA): alcaloides, taninos e antraquinonas.

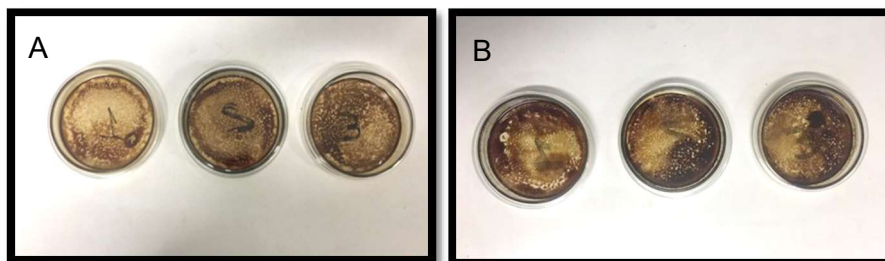
METABÓLITO	Reagente	Reação positiva	DECOCTO EMS		DECOCTO CIFARMA	
			Ilustração do ensaio	Interpretação do resultado	Ilustração do ensaio	Interpretação do resultado
Alcalóides	<i>Mayer</i>	Precipitado branco		-		-
	<i>Bouchardat</i>	Precipitado marrom		-		-
	<i>Dragendoff</i>	Precipitado alaranjado		<i>Falso positivo</i>		<i>Falso positivo</i>
Taninos	FeCl ₃	Precipitado azul (hidrolisáveis) ou verde (condensados)	água FeCl ₃ 	-	água FeCl ₃ 	-
	Gelatina	Precipitado		<i>Falso positivo</i>		<i>Falso positivo</i>
Antraquinonas	<i>Borntrager</i>	Coloração alaranjada	água amônia 	+	água amônia 	+

Nota: resultado positivo (+) e resultado negativo (-).

3.3. DETERMINAÇÃO DE MATÉRIA SECA (% p/p)

A Figura 7 ilustra o aspecto macroscópico dos decoctos dessecados à 105°C/4h, dos produtos EMS e CIFARMA, respectivamente.

Figura 7. Fotografias ilustrativas dos decoctos etanólicos das cápsulas de *Panax ginseng* EMS (A) e CIFARMA (B), após dessecação em estufa à 105°C/4h.



Os resultados dessa análise são ilustrados na Tabela 5.

Tabela 5. Dados da avaliação de matéria seca (% p/p) dos ilustrativas dos decoctos etanólicos das cápsulas de *Panax ginseng* EMS e CIFARMA, após dessecação em estufa à 105°C/4h.

DECOCTO	EMS			CIFARMA		
	1	2	3	1	2	3
Massa inicial (g)	2	2	2	2	2	2
Massa final (g)	0,183	0,178	0,158	0,162	0,161	0,161
Matéria seca (% p/p)	9,15	8,90	7,90	8,10	8,05	8,05
Média ± desvio padrão	8,65 ± 0,66			8,06 ± 0,02		

Como demonstrado na Tabela 5, analisando os resultados de média e desvio padrão não existe diferença significativa entre os resultados dos extratos, considerando o coeficiente de variação entre as amostras que se mantem em uma mesma faixa numérica.

3.4. ANÁLISE DA EMBALAGEM E BULA

As embalagens secundárias das cápsulas moles 500mg de Ginseng de ambos fabricantes em estudo não apresentam a frase *“Produto registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado”*, além de não conter a nomenclatura popular da droga vegetal, que é descrita na resolução vigente (BRASIL, 2014). Os folhetos informativos de ambas as indústrias não possuem as seguintes frases especificadas na RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014 - Capítulo VIII, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www._____](http://www.notivisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal”* (Incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA) , *“Não há casos relatados que o uso deste produto interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas”* e *“Não há casos relatados que o uso deste produto interaja com outros produtos, como plantas, medicamentos ou alimentos”* sendo importante que mesmo não havendo relatos as frases estejam presentes nas bulas. Apenas a bula da EMS não possui o indicativo se há ou não contraindicação relativa a faixas etárias, enquanto que apenas a bula da CIFARMA, não contém a informação sobre a nomenclatura popular e a parte da planta especificada.

3. CONCLUSÃO

Após a realização dos ensaios de controle de qualidade, análise e discussão dos resultados pode-se concluir que as cápsulas moles de Ginseng, tanto da indústria CIFARMA quanto da EMS obedeceram à maior parte das normas de qualidade descritas segundo a Farmacopeia Brasileira, sendo o resultado positivo para Alcaloides um indício de possível contaminação por espécie de fungos ou por algumas espécies de raízes produtoras de Alcaloides o que deve ser investigado por órgãos como a ANVISA. Boa parte das normas segundo a RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014 foram seguidas, mas faltaram informações relevantes para a adesão da Farmacoterapia.

Forneceram resultado positivo para a presença de metabólitos como, Triterpenos, Esteróides e Saponinas, responsáveis pela atividade farmacológica de grande importância para idosos como a neuroproteção, efeito anti-hipertensivo, hipoglicêmico, ansiolítico, inibidor tumoral, além do efeito de reforço no sistema imunológico e estimulante da libido, que fazem uso deste fitoterápico uma terapia complementar na geriatria.

O resultado negativo para saponinas na Indústria EMS pode indicar que esse importante metabólito pode estar na forma de genina ligada ao açúcar e por isso não houve indicativo no ensaio realizado, sendo necessário outro ensaio que possa identificar a genina e, conseqüentemente, mostrar um resultado positivo para saponinas

Além disso as análises estatísticas realizadas demonstraram que ambas as indústrias tem os seus medicamentos fitoterápicos dentro dos limites especificados de Peso médio e Determinação de matéria seca.

Já com relação a embalagem e a bula, as análises realizadas de acordo com a RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014, mostraram que ambas as indústrias não colocaram dispostas na bula e na embalagem, algumas informações que podem influenciar na adesão

do paciente idoso à farmacoterapia. É fornecido por meio deste estudo um alerta para que sejam notificadas as indústrias dos respectivos fitoterápicos e que possam realizar as mudanças apontadas ao longo deste estudo de forma que não prejudique na adesão ao tratamento.

3. REFERÊNCIAS

Alexandre, R. f.; Bagatini, F.; Simões, C.M.O. **Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng.** Revista Brasileira de Farmacognosia. Vol.18 no.1 João Pessoa Jan./Mar. 2008

Attele, A.S.; Wu J.A. e Yuan C.S. **Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions.** Chigago: Biochem. Pharmacol. 1999, 58: 1685±93.

Brownie, S. **Predictors of dietary and health supplement use in older Australians.** Austrália: Australian Journal of Advanced Nursing, 2006, vol. 23, no. 3, pp. 26-31.

Canter, P.H.; Ernst, E. **Herbal supplement use by persons aged over 50 years in Britain.** Exeter: Drugs Aging, August 2004, Volume 21, Issue 9, pp 597-605.

Bruneton, J. **Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia.** Espanha: Ed. Acribia, as, 1999.

Bruneton, J. **Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales.** Paris, Tec&Doc, 2009.

Baptista, R. S. et Britto, V. R. S. **Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais.** Revista Brasileira de Enfermagem. Brasília. vol.61 num.2 pp. 201-208, 2008 mar-abr

Bardia A.; Nisly N.L.; Zimmerman M.B.; Gryzlak B.M.; Wallace R.B. **Use of herbs among adults based on evidence-based indications:** findings from the National Health Interview Survey, Iowa: Mayo Clin Proc, Maio 2007, vol. 82: 561-566.

Barton, D.L. et. al. **Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to improve CancerRelated Fatigue:** A Randomized, Double-Blind Trial, N07C2. J Natl Cancer. v.105 n.16, p.1230-1238. 2013.

Bhattaacharya; S. K. et Mitra, S. K, **Anxiolytic activity of panax ginseng roots:** An experimental study. India: Journal of Ethnopharmacol., 1991, 34.87-92.

Bruno, J.J; Ellis, J.J. **Herbal use among.** US elderly: 2002 National Health Interview Survey. Ann Pharmacother 39: 643-648

Cabral, C. et Pita, J. R.. **Alcalóides - Relevância na farmácia e no medicamento.** Catálogo da exposição temporária exibida na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra de Março a Julho de 2015. Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20) - Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia. Universidade de Coimbra. Portugal. 2015, pp. 32. Disponível em: <https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo_1exp.pdf>. Acesso em: 12/10/2019

Cunha, A. P. et Roque, O. **Esteróis e Triterpenos:** Ácidos Biliares, Precursores das Vitaminas D e Fitosteróis, Cardiotónicos, Hormonas Esteróides, Matériasprimas de

Núcleo Esteróide Usadas em Sínteses Parciais e Saponósidos. Lisboa: Farmacognosia e Fitoquímica. Fundação Calouste Gulbenkian, 2005, pp. 471- 473. .

Chen, X. **Protective and FFA metabolic effect of ginsenosides on myocardial ischemia.** China: Journal of Medical Cell and Cardiology, 1983, 25, 12 I- 123.

Chen, Y.J **Studies on the metabolites of 20(s)- ginsenoside Rg2.** China: Journal of shengyang College of Pharmacy, 1987, 4 (3), 202-203.

Cowman, M. M. **Plant products as antimicrobial agents.** Clinical Microbiology Reviews, Oxford, p. 564–58. 1999.

De Souza Silva, Jose Edson et al. **Use of herbal medicines by elderly patients: a systematic review.** Archives of gerontology and geriatrics, 2014, v. 59, n. 2, p. 227-233.

Dewick, P. M. **Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach,** 2002, 2nd Edition. John Wiley & Sons, Ltd. Capítulo 5, 167-289.

Dewick, P. M. **Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach,** 2002, 2nd Edition. John Wiley & Sons, Ltd. Capítulo 5, 167-289.

Elyakov, G. B. et Strigina, L. I.. **Panaxoside A-a neutral glycoside from the root of ginseng.** 1962, Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR 5:126-129.

Elyakov, G. B.; Strigina, L. I. A.; Khorling, Y.A. e Kochetkov, N. K. **Glycosides from ginseng root.** 1962, Zzv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk

Farmacopeia Brasileira. Determinação do peso em formas farmacêuticas. 4. ed. V.1. São Paulo: Atheneu, Ed. São Paulo, 1988.

Fernandes, A. V. F. **Ginseng (Panax ginseng): Mito ou Verdade Científica?** 2011. 70f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmaceuticas). Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2011.

Fraenkel G. S.; **The Raison d'Être of Secondary Plant Substances These Odd Chemicals Arose as a Means of Protecting Plants from Insects and Now Guide Insects to Food.** Paris, 1959, Science 129 (3361) 1466-1470.

Gros, E. G. **Introducción al estudio de los productos naturales.** Secretaria geral de La Organización de los Estados Americanos. 1985.

Gunther, S.; Patterson, R. E. ; Kristal, A. R.; Stratton, K. L.; White, E. **Demographic and health-related correlates of herbal and specialty supplement use.** J Am Diet Assoc 104: 27-34, 2004.

Heldt, H.; **Plant Biochemistry and Molecular Biology,** University Press: Oxford, 1997

Haslam, E.; **Phytochemistry** 1965, 4, 495.

Haslam, E.; J. **Chem. Ecol.** 1988, 14, 1789.

IBGE. Página Institucional. RETRATOS. A REVISTA DO IBGE: Longevidade Viver bem e cada vez mais. fev. 2019. 28 pp. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/d4581e6bc87ad8768073f974c0a1102b.pdf>. Acesso em: 21/10/2019.

Jia, L., Zhao, Y. e Liang, X. J. (2009). Current Evaluation of the Millennium Phytomedicine- Ginseng (II): Collected Chemical Entities, Modern Pharmacology, and Clinical Applications Emanated from Traditional Chinese Medicine. *Current Medicinal Chemistry*, 16 (22), pp. 2924-2942.

Kabera1, J.N.; Mussa, A. R. e He, X. **Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties.** Department of Pharmacology, School of Chinese Materia Medica *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2, 377-3922 1, 2014.

Kim, N. D. **Pharmacological properties of ginseng.** In “Korean Ginseng,” pp. 115-158.

Kitts, D. D. et Hu, C. **Efficacy and safety of ginseng.** Food, Nutrition and Health, Faculty of Agricultural Sciences, University of British Columbia, 6650 N.W. Marine Drive, Vancouver, B.C. V6T-1Z4, Canada

Leonardo, F. V. S. **Compostos Quiônicos em Teca**. Monografia (Graduação Engenharia Florestal). Universidade Federal de Mato Grosso, Mato Grosso, Cuiabá. 2016.

Liu, C.X.; Xiao, P.G. **Recent advances on ginseng research in China**. J. Ethnopharmacol. 1992; 36: 27±38

Liu, C.X. **Introduction on research of ginseng**. Information of Traditional Chinese Medicine (2), 9-11, 1975.

Liu, C.X. **Pharmacology and clinic of active principles of ginseng**. Chinese Traditional Herbs and Drugs 7 (6). 57, 1975.

Lucianno, D. P.; Ribeiro, A.Q.; Brandão, M.G.L.; Klein, C.H.; Acurcio, F.A. **Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil**. Revista Brasileira de Farmacognosia. Vol.18 Supl.0. João Pessoa. PB, 2008.

Ma, Y.C; Zhu, J.; Luo, L. et al. **A comparative evaluation of ginsenosides in commercial ginseng products and tissue culture samples using HPLC**. J. Herb Spices Med. Plants , 3: 41±50, 1995.

McNeill, W. H. **Plagues and peoples**. Anchor, Garden City, 1976.

Martins, J. M. **Uso da babosa (Aloe vera) na reparação de feridas abertas provocadas cirurgicamente em cães**. 53 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) –

Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande. Patos (PB), 2010.

Merlotti, H.; Bonho, V. B. C., Miriam et Assunta Cortelletti, Ivonne **Impactos da longevidade na família multigeracional.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. vol. 10, núm. 1, pp. 7-28, 2007.

Moraes, M.E.A.; Santana, G.S.M. **Úlceras gástricas.** Funcap, v. 3, p. 5-6, 2001

Mizuno, M; Yamada, J.; Terai, H.; Kozukue, N.; Lee, Y.S.; Tsuchida, H. **Differences in immunomodulating effects between wild and cultured Panax ginseng.** Biochem. Biophys. Res. Commun., 200: 1672±8, 1994.

Nocerino, E.; Amato, M. e Izzo, A. A. **The Aphrodisiac and Adaptogenic Properties of Ginseng.** *Fitoterapia*, 71, pp. S1-S5. 2000

Olshansky, S. J. et Carnes, B. A. The Future of Human Longevity, Handbook of Population Aging. Capítulo 33

Omran A. **The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change.** Milbank Mem Fund Q 49:509–538, 1971.

Oeppen J et Vaupel, J. Broken. **Limits to life expectancy.** Science 296(5570):1029–1031 E., 2002

Park, H.W. et. al. **Metabolomic approach for discrimination of processed ginseng genus (*Panax ginseng* and *Panax quinquefolius*) using UPLC-QTOF MS.** Journal of Ginseng Research. v.38, p.58-65. 2014.

PREFEITURA DE LONDRINA. Página Institucional. Artigo Fitoterapia. GINSENG – *Panax ginseng* C. A. Mayer. Disponível em: <http://www1.londrina.pr.gov.br/dados/images/stories/Storage/sec_saude/fitoterapia/publicacoes/ginseng2.pdf>. Acesso em: 21/10/2019.

Proctor, J. A.; **Ginseng: Industry, Botany, and Culture.** Department of Horticultural Science, University of Guelph Guelph, Ontario, Canada, Volume 9 Edited by Jules Janick, 1987.

Queiroz, G.S. **Análise de esteróides em extratos vegetais e estudo fitoquímico e biológico preliminar de *Brunfelsia uniflora*.** Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, novembro de 2009.

Rashap, A. W.; Braly, B. A. e Stone, J. T. **The Ginseng Research Institute's Indexed Bibliography.** Upstate Graphics, Woodstock, NY, 1984.

Saito, H., and Bao, T. **Effect of red ginseng on mice exposed to various stresses.** Proc. 4th Znt. Ginseng Symp., pp. 97-105. Korean Ginseng and Tobacco Research Institute, Daejeon, 1984.

Siedentopp,U. **El regaliz, una planta medicinal eficaz para la tos y las efecções de estômago.** Revista Internacional de Acupuntura [online], v.2, n.2, 2008. Disponível em: http://www.dr-siedentopp.de/_zeitschrift/Dietetica_elregaliz.pdf. Acesso em: 21/10/2019

Silva, M.I.G.; Gondim, A.P.S.; Nunes, I.F.S.; Sousa, F.C.F. **Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE).** Rev Bras Farmacogn 16: 455-462, 2006.

SCHENKEL,E.P.; GOSMANN,G.; ATHAYDE,M.L.Saponinas. In: SIMÕES, C.M.; SCHENKEL, E. P.;GOSMANN, G.; MELLO, J. C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento** .3 ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS/Ed. UFSC, 2001. cap.27, p.597-619.

Shibata, S.; Fugita, M. e Itokawa, H. . **The structure of panaxadiol. A sapogenin of ginseng.** Tetrahedron Lett. 10:419-422. 1962a

Shibata, S.; Tanaka, M. N. e Ishii, T. **The stereochemistry of panaxadiol.** Tetrahedron Lett. 11:1239-1242. 1962b.

Shibata, S.; Tanaka, M. S. e Tsuchima, S. **The genuine sapogenin of ginseng.** Tetrahedron Lett. 12:795-800, 1963.

Simon, D. **O guia Decepar Chora de ervas: 40 receitas naturais para uma saúde perfeita.** Rio de Janeiro (RJ): Campus; 2001.

Simões, C. M., Amoros, M. e Girre, L. **Mechanism of Antiviral Activity of Triterpenoid Saponins**. *Phytotherapy Research*, 13 (4), pp. 323-328, 1999.

Simões, C. M. O. et Schenckel, E. P ; **Farmacognosia: da planta ao medicamento**; Ed. UFSC: Porto Alegre; 3ª ed., 2001.

Sousa, O. V. et al. **Avaliação da qualidade de matérias-primas de ruibarbo utilizadas em formulações farmacêuticas**. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v. 13, p. 30-34, 2003.

Sociedade Brasileira de Farmacognosia. Antraquinonas. Disciplina de Farmacognosia I da UFRP.

Disponível em:< <http://www.sbfgnosia.org.br/Ensino/antraquinonas.html>> Acesso em: 17/10/2019.

Sociedade Brasileira de Farmacognosia. Antraquinonas. Saponinas. Apostila de Aula Prática de Farmacognosia da UEL. Disponível em: <<http://www.sbfgnosia.org.br/Ensino/saponinas.html>>. Acesso em: 25/09/2019.

Sparg, S. G.; Light, M. E. e Van Staden, J. **Biological Activities and Distribution of Plant Saponins**. *Journal of Ethnopharmacology*, 94 (2-3), pp. 219-243, 2004

Vale NB. A farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna anestesiologia? *Rev Bras Anesthesiol* 2002; 52(3): 368-80.

Veiga-Junior . **Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro:** aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. Rev Bras Farmacogn 18: 308-31, 2008.

Wilmoth, J. R. **AGING:** The Future of Human Longevity: A Demographer's Perspective. Science, 280 (5362), 395–397. 1998.

Wang, B.X. **Ginseng research.** Tianjin: Tianjin Scientific and Technical Publishing House., PP. 107-292. 1985.

Wang, Z.X.; Zhang, Y.Y. and Lin, M.S. **Studies on the flavonoid constituents of the stems and leaves of Panax ginseng.** Journal of Shengyang College of Pharmacy 3 (4), 284-288. 1986.

Waterman, P.G. **Roles for secondary metabolites in plants.** In Proceedings of the 171st Ciba Foundation Symposium on Secondary Metabolites: Their Function and Evolution, 255-75, 1992

Willig, M.H.; Lenardt, M.H. e Caldas, C.P. **A longevidade segundo histórias de vida de idosos longevos.** Revista Brasileira de Enfermagem. Brasília. vol. 68 num.4, pp. 697-704, 2015.

WINA, E.; MUETZEL,S.; BECKER,K. **The Impact of Saponins or SaponinContaining Plant Materials on Ruminant Production - A Review.** Journal of Agricultural and Food Chemistry [online], v.53, n.21, p.8093–8105, 2005.

WHO. **Monographs on Selected Medicinal Plants: Radix ginseng**. Geneva, WHO Publications. 1999.

Vickery, M. L. E. et Vickery, B. **Secondary Plant Metabolism**, The Macmillan Press LTD: London, 1998.

Zhang, G.D., Zhou, Z.H., Wang, M.Z. and Gao, F.Y. **Analysis of ginseng I**. Acta Pharmaceutica Sinica 14, 309-314. 1979.

Zhang, G.D.; Zhou, Z.H.; Wang, M.Z. e Gao, F.Y. **Analysis of ginseng II**. Acta Pharmaceutica Sinica 15,175-181. 1980.