

Quitosana: uma alternativa tecnológica na produção de fitoterápicos usando plantas medicinais do semiárido

Milena Nogueira da Silva; Miqueas Oliveira Morais da Silva; Max Nunes Barros; Francinalva Dantas de Medeiros

LABDEM/UEPB - Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio em Medicamentos, Departamento de Farmácia
-Universidade Estadual da Paraíba

nogueiracmilena@gmail.com

Resumo: A Caatinga é um ecossistema de clima semiárido, que se apresenta como sendo exclusivamente brasileiro e exibe uma elevada fitodiversidade medicinal. Apesar desse bioma apresentar uma grande potencialidade quanto ao potencial terapêutico de suas plantas, ainda é pouco valorizado e estudado. A utilização de plantas como proposta medicamentosa pela medicina tradicional atua como uma alternativa terapêutica eficaz e mais acessível à população, uma vez que os medicamentos alopáticos são, muitas vezes, de difícil acesso e de elevado custo para parte da população. Além disso, é importante aumentar a eficiência das formulações fitoterápicas propostas, então, a nanotecnologia pode auxiliar nessas inovações. Portanto, o presente estudo teve como objetivo identificar estudos com extratos de plantas medicinais encapsuladas com quitosana para desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e promover o desenvolvimento desses a partir de plantas do semiárido. Buscando cumprir esse objetivo foi realizado um estudo exploratório sobre a utilização do polímero quitosana no desenvolvimento de sistemas de liberação de fitoterápicos a partir de plantas do semiárido nordestino, tratando-se assim de uma revisão de literatura.

Palavras-Chave: Plantas medicinais do semiárido nordestino, Quitosana, Fitoterapia.

1. Introdução

A região Nordeste contém a maior parte do semiárido brasileiro e é a área de clima semiárido mais povoada do mundo, onde pode ser encontrada a parcela da população brasileira mais pobre. Esta população sofre com pouco acesso a serviços básicos de saúde o que leva a utilizarem plantas medicinais como um recurso mais acessível em relação aos medicamentos alopáticos (CHAVES, T. 2016).

A Caatinga é um ecossistema semiárido tipicamente brasileiro compreende uma região de cerca de 850.000 Km², equivalente a aproximadamente 7% do território nacional. Nessa região, podem ser encontrados mais de 1.500 tipos de espécies de plantas (MEIADO, M. V. 2014).

O bioma Caatinga, predominante na região semiárida brasileira, é uma promissora fonte de recursos vegetais a serem explorados do ponto de vista farmacêutico. A importância de se avaliar esse potencial, diz respeito não só a descoberta de novas substâncias e seus potenciais fitoterápicos, como também a valorização ecológica desta região, pois o conhecimento dessas espécies possibilita a elaboração de um plano de gestão para a conservação da fitodiversidade da região, através do estímulo a exploração sustentável dessas plantas.

Albuquerque et al (2007) em levantamento realizado em região de Caatinga no Nordeste brasileiro observaram que houve 389 espécies de plantas citadas para o tratamento de enfermidades. Sendo assim, o bioma mostra-se um dos mais importantes quando observado a biodisponibilidade associado ao conhecimento popular e científico e, ainda revela-se como sendo fonte de recursos com potencial bioprospectivo.

A fitoterapia constitui uma forma de terapia medicinal que tem seu embasamento na tradição oral da região, a etnofarmacologia. A etnofarmacologia compreende um domínio mais aprofundado

da etnobotânica, isto é, uma investigação científica do uso tradicional das plantas, que aborda desde as formas de manejo, formas de preparo até dose e indicação terapêutica, enfim, todas as informações necessárias para favorecer o estudo científico. A etnofarmacologia une informações obtidas a partir de saberes populares de gerações sobre plantas com efeitos terapêuticos e estudo farmacológicos e bioquímicos sobre essa flora (ELISABETSKY, E. 2003; REZENDE, H.; COCCO, M. 2002).

Os medicamentos fitoterápicos surgem como uma alternativa terapêutica aos tratamentos convencionais. A RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, da ANVISA, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produto tradicional fitoterápico, define como sendo medicamento fitoterápico aquele cuja forma de obtenção é utilizando exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, sendo que sua segurança e eficácia devem ser validadas através de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização ou evidências clínicas (BRASIL, 2014).

Além disso, é importante aumentar a eficiência das formulações fitoterápicas propostas, e a nanotecnologia é utilizada como forma de auxiliar nessas inovações. Dessa forma, sistemas de liberação vêm sendo desenvolvidos, com destaque para os carreadores nanoestruturados, como a quitosana. A quitosana é um polímero natural obtido a partir da N-desacetilação da quitina, que é encontrada em abundância na natureza, principalmente no exoesqueleto de crustáceos. Devido ao caráter básico, atribuído à presença do grupamento amina nas unidades repetidas, e à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e baixa toxicidade, esse polímero vem despertando interesse de cientistas e tecnólogos, que têm descoberto diversas aplicações (HIRANO; S. et al. 1990; LOPES et al., 2010).

Quando se discutem políticas públicas para preservação da biodiversidade do país, a Caatinga tem sido constantemente colocada de lado. O cultivo de plantas nativas contribui para a valorização da biodiversidade da flora regional, que culmina na preservação dos ecossistemas, visando um aproveitamento sustentável destas espécies. Transformando o bioma Caatinga numa região de interesse econômico para exploração sustentada (BARBOSA, F.; DE BRITTO, A. M.; DA SILVA, F. M. 2012).

Nesse contexto, este trabalho objetiva identificar estudos com extratos de plantas medicinais encapsuladas com a quitosana para desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos a partir de plantas medicinais do semiárido nordestino.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo exploratório sobre a utilização do polímero quitosana no desenvolvimento de sistemas de liberação de medicamentos fitoterápicos a partir plantas do semiárido nordestino, tratando-se assim de uma revisão de literatura. Para a coleta de dados foi utilizado as seguintes bases de dados eletrônicas: Scielo, Periódicos capes e PubMed, utilizando-se as seguintes palavras-chaves, de forma a fazer combinações entre elas, para obtenção do material: 1) Fitoterápico; 2) Semiárido; 3) Plantas medicinais; 4) Quitosana; 5) Medicamento fitoterápico. A pesquisa foi realizada a partir de artigos, livros, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso e anais, ao passo que dos 22 documentos pesquisados, foram selecionados 5 para a construção do trabalho por apresentarem os itens conceitos e aplicações. Os trabalhos incluídos nesta revisão foram publicados entre 2010 e 2016.

3. Resultados e Discussão

Com o passar dos anos, tornou-se perceptível o progressivo interesse da comunidade científica pelas plantas medicinais e pela fitoterapia. Esse crescente entusiasmo é caracterizado pelos grandes potenciais terapêuticos e econômicos que são possibilitados por essas plantas. (ROCHA, E. A. L. S. et al.2013)

As plantas que compõem o semiárido são de demasiada importância para obtenção de novos medicamentos fitoterápicos. Em estudos feitos por Oliveira e colaboradores (2010) em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense, foram citadas 167 espécies de plantas para uso terapêutico, dessas em torno de 65,86% pertencem a vegetação nativa. Semelhante a esse estudo temos o de SILVA e colaboradores (2015) realizado na comunidade do Sítio Nazaré, município de Milagres, Ceará, nesse os autores abordam apenas as plantas nativas, foram citadas 62 espécies, dessas a *Hymenaea courbaril* (Jatobá), *Amburana cearensis* (cumarú) e *Myracrodruon urundeuva* (aroeira) foram as mais representativas, são utilizadas principalmente como anti-inflamatório e no tratamento da gripe.

Capaz de encapsular compostos ativos, a quitosana tem sido usada para desenvolver nanopartículas poliméricas que constitui uma opção para sistemas de liberação controlada de fármacos. Os principais objetivos da nanoencapsulação são: auxílio na proteção frente à degradação por agentes externos, como temperatura e umidade, controlar a biodisponibilidade e aumentar a eficácia terapêutica, mascarar propriedades da substância encapsulada como sabor e cheiro. (DUMAN, F.; KAYA, M. 2016).

Alguns fatores podem alterar a eficiência de encapsulação e a liberação controlada do extrato pela quitosana, como morfologia da superfície, grau de desacetilação e peso molecular. Deste modo, diversas linhas de pesquisas foram observadas.

No trabalho realizado por Duman e Kaya (2016) foi observado que a utilização de quitosana para encapsular o óleo essencial extraído do coentro (*Coriandrum sativum* L.), que na medicina popular é utilizado para o tratamento de febre, reumatismo e problemas de estômago, foi eficiente para proteção contra circunstâncias ambientais que seriam danosas ao óleo. Neste estudo foi obtido uma eficiência de encapsulação em torno de 28%. Os autores afirmam que o baixo peso molecular aumenta eficiência de encapsulação e aumenta também a estabilidade do produto. A presença do grupamento hidroxila nas estruturas dos óleos essenciais à base de plantas tem relação com propriedades antioxidantes, visto que esse grupamento é doador de hidrogênio. Ainda nesse estudo foram encontrados aproximadamente 54% da atividade antioxidante para 5 mg.L⁻¹ do óleo essencial do coentro. O principal componente do óleo essencial do coentro foi o linalol (82,9%). Esse tipo de encapsulamento mostrou-se bastante eficiente para a atividade antimicrobiana dessa planta. Quitosana de lagostas pode ser usada para a liberação controlada de óleo essencial. Poderia encontrar aplicações mais amplas em algumas áreas, como a indústria de alimentos, de medicamentos e cosméticos.

O estudo realizado por Harris et al. (2010) teve como objetivo a obtenção de nanopartículas para encapsulação da erva-mate (*Ilex paraguariensis*), que são plantas da região subtropical da América do Sul, muito utilizadas para fazer chimarrão e chá-mate. As nanopartículas foram desenvolvidas para aplicações na área de cosméticos. As nanopartículas foram preparadas por gelificação iônica de cloridrato de quitosana e o tripolifosfato de sódio (TPP). Esta planta possui propriedades farmacológicas como hepatoprotetora, diurética, hipocolesterolêmica, anti-reumática, anti-trombótica, anti-inflamatória, anti-obesidade e anti-envelhecimento, isso se dá pela presença de um elevado teor de polifenóis, como derivados cafeoil e outros compostos fenólicos. Assim a encapsulação com quitosana melhorou a estabilidade dos antioxidantes e controlou sua liberação. Foram preparadas duas microesferas: M1 contendo 0,5% da solução de quitosana e 0,1% de TPP e a M2 contendo 1% da solução de quitosana e 0,2% de TPP. Foi observada eficiência de encapsulação com cerca de 100% para M1 e M2. Após três meses, o teor de polifenóis foi de 87 e 88% para M1 e

M2, respectivamente. Ressaltando que a microesfera de quitosana é capaz de manter a estabilidade dos polifenóis ao longo do tempo. Sendo comprovado que as microesferas de quitosana não alteram a atividade antioxidante dos compostos fenólicos, portanto, a quitosana é um veículo adequado para encapsulação de antioxidantes naturais. Sendo também capaz de manter suas características e conferindo propriedades valiosas para aplicações em cosméticos.

Na pesquisa realizada por Beyki et al. (2014) foi investigada a encapsulação de óleos essenciais de Hortelã-pimenta (*Mentha piperita*) em nanogel ácido quitosana-cinâmico, a fim de aumentar a atividade antimicrobiana e a estabilidade dos óleos contra o patógeno *Aspergillus flavus*. Os metabólitos secundários produzidos por esse fungo são alguns dos principais agentes contaminantes de semente de diversas culturas, como milho, amendoim e sementes de algodão; sendo sua ingestão uma das grandes ameaças à saúde humana, podendo causar crescimento atrofiado e desenvolvimento de câncer hepático.

A hortelã-pimenta (*Mentha piperita*) possui importantes propriedades, como antifúngicas, antivirais, antibacteriana, inseticida. Foi utilizado quitosana-cinâmico para encapsulação do óleo essencial da *M. piperita*. A concentração inibitória mínima (CIM) de *M. piperita* óleos essenciais livres foi de 2100 ppm e a CIM dos óleos encapsulados contra *A. flavus* sob condição selada foi de 500 ppm. O experimento *in vivo*, realizado no tomate infectado por *A. flavus*, também mostrou que os óleos encapsulados na concentração de 1000 ppm foram capazes de preservar a qualidade do fruto durante o período de armazenamento de um mês. Podendo ter aplicações da indústria de alimentos e na agricultura.

Mesquita (2012) realizou um estudo sobre a ação da *Eucalyptus staigeriana* encapsulada para tratamento do parasitismo por nematóides gastrintestinais, em ovinos e caprinos. O tratamento é realizado com medicamentos sintéticos, por exemplo, ivermectina, que são responsáveis por grandes perdas econômicas na produção destes ruminantes.

O eucalipto foi encapsulado com a solução de quitosana a 4% para melhorar a estabilidade dos compostos ativos e permitir a liberação controlada destes, a fim de reduzir a dosagem e aumentar sua eficácia. Foram realizados testes *in vivo* em ovinos e estes receberam uma dose única, via oral. O grupo 1 recebeu 365 mg.kg⁻¹ do óleo de *E. staigeriana* encapsulado, o grupo 2, 200 µg.kg⁻¹ de ivermectina. Os animais foram eutanasiados e tiveram o abomaso e intestinos examinados para determinação da carga parasitária. O óleo encapsulado teve eficácia de 67,2% enquanto a ivermectina teve eficácia de 56,1%. Este trabalho mostrou que o óleo encapsulado de *Eucalyptus staigeriana* pode ser utilizado no controle de nematóides gastrintestinais em pequenos ruminantes.

O estudo realizado por Souza et al. (2015) avaliou o potencial do extrato da casca da *Schinopsis brasiliensis* Engl. encapsulado com quitosana a 1% (m/v) preparada com ácido acético a 1% (v/v) frente à *Enterococcus faecalis*, para desenvolvimento de medicamentos odontológicos. A *S. brasiliensis* é popularmente conhecida como Braúna e pode ser encontrada, entre outros lugares, na Caatinga. Os índios xocó e kariri-xocó utilizam a casca da Braúna triturada e cozida para aliviar dores de dente e o chá da casca para combater dor de ouvido.

A *Enterococcus faecalis* é uma bactéria que faz parte da microbiota do trato gastrointestinal e urinário, responsável por infecções no trato urinário, endocardite bacteriana e bacteremia causadoras de meningite, que pode estar associada à cárie e a doença periodontal. Foram utilizadas cepas padrão American Type Culture Collection (ATCC) e *E. faecalis*, isolado clínico, proveniente do meio bucal (MB 147).

Três micropartículas foram produzidas, diferindo na vazão de fluxo do *spray dryer*, 5 µ (vazão de 0,50 mL.min⁻¹), 4 µ (vazão de 0,40 mL.min⁻¹) e 3 µ (vazão de 0,30 mL.min⁻¹). As micropartículas obtiveram a eficiência de encapsulação de 85,02%, 88,04% e 71,68% respectivamente. Foram realizados testes para obter a CIM, os resultados observados frente à *E.*

faecalis ATCC para 5, 4 e 3 μ fora de 0.500, 0.250 e 0.500 $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ e frente à *E. faecalis* (MB 146) os resultados obtidos foram de 5 μ < 1000 $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$, 4 μ de 0.500 $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ e 3 μ < 1000 $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$. Logo, conclui-se que extratos da casca da *Schinopsis brasiliensis* Engl. Encapsulados por quitosana podem ser utilizados para o desenvolvimento de medicamentos odontológicos.

4. Conclusão

Levando-se em consideração os aspectos analisados, é notória a importância e eficiência do uso da quitosana como um sistema de micro ou nanopartículas para encapsulação de princípios ativos, tendo em vista que diminui os custos, oferece segurança e estabilidade para o produto encapsulado, auxilia o aumento da biodisponibilidade das formulações, capaz de melhorar a absorção e alternar as características de biodistribuição dos óleos essenciais e extratos de plantas medicinais veiculados nesses sistemas. Sendo importante para traçar estratégias e estudos que favoreçam a manutenção dos recursos naturais do bioma Caatinga, valorizando o ecossistema semiárido e auxiliando na sua conservação.

5. Referências

ALBUQUERQUE, U. P. et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**. v.114, pp. 325-354, 2007.

BARBOSA, F.; DE BRITTO, A. M. ; DA SILVA, F. M. Cooperativa Carnaúba Viva: preservação e valorização da caatinga para o desenvolvimento sustentável do semiárido brasileiro. **Sociedade e Território**, v. 21, n. 1 e 2, p. 68-80, 2012.

BENINI, E. B. et al. Valorização da flora nativa quanto ao potencial fitoterápico. **Destaques Acadêmicos**, v. 2, n. 3, 2011.

BEYKI, M. et al. Encapsulation of *Mentha piperita* essential oils in chitosan–cinnamic acid nanogel with enhanced antimicrobial activity against *Aspergillus flavus*. **Industrial Crops and Products**, v. 54, p. 310-319, 2014.

BRASIL - Resolução de Colegiado (RDC) nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos..

Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0026_13_05_2014.pdf/d6e5b9d7-dc13-46ce-bfaa-6af74e8a2703>. Acesso em: 02 de outubro de 2016.

CHAVES, T. P. Estudo químico-farmacológico do extrato seco de *Poincianella pyramidalis* (Tul.) L. P. Queiroz, 2016. 172f. Tese (Doutorado em Etnobiologia e Conservação da Natureza) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2016.

DUMAN, F.; KAYA, M. Crayfish chitosan for microencapsulation of coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 125-133, 2016.

- ELISABETSKY, E.. Etnofarmacologia. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 3, p. 35-36. 2003.
- HARRIS, R. et al. Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, n. 2, p. 803-806, 2011.
- HIRANO, Shigehiro et al. Chitosan: a biocompatible material for oral and intravenous administrations. In: **Progress in biomedical polymers**. Springer US, 1990. p. 283-290.
- LOPES, C. M.; MARTINS-LOPES, P.; SOUTO, E. B. Nanoparticulate carriers (NPC) for oral pharmaceuticals and nutraceuticals. **Pharmazie**, v. 65, p. 75–82, 2010.
- MEIADO, M. V. Banco de sementes no solo da Caatinga, uma Floresta Tropical Seca no Nordeste do Brasil. **Informativo ABRATES**, v. 24, p. 39-43, 2014.
- MESQUITA, M. A. Atividade do óleo essencial encapsulado de *Eucalyptus staigeriana* sobre nematóides gastrintestinais de pequenos ruminantes. 2012. 52f. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Veterinárias, Fortaleza, 2012.
- OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R.F. M.; MOITA NETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. *Rev. Bras. Pl.Mes., Botucatu*, v.12, n.3, p.280-300, 2010
- REZENDE, H. A.; COCCO, M. I. M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Rev Esc Enferm USP**, v. 36, n. 3, p. 282-8, 2002.
- ROCHA, E. A. L. S. et al. Potencial antimicrobiano de seis plantas do semiárido paraibano contra bactérias relacionadas à infecção endodôntica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 351-355, 2013.
- SILVA, C.G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em área de Caatinga na comunidade do Sítio Nazaré, município de Milagres, Ceará, Brasil. *Rev. Bras. Pl. Med., Campinas*, v.17, n.1, p.133-142, 2015.
- SOUZA, P. H. S. et al. Potencial de extratos da *Schinopsis brasiliensis Engl.* para desenvolvimento de produtos odontológicos. 2015. 97f. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2015.