

Infarma

CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Volume 35 • Número 3 • 2023

ISSN 0104-0219
e-ISSN 2318-9312

19
ANOS

EDIÇÃO COMEMORATIVA

Expediente



<http://revistas.cff.org.br/infarma>

EQUIPE EDITORIAL

Editores-Chefe

Anselmo Gomes Oliveira
Universidade Estadual Paulista, Brasil

Dâmaris Silveira
Universidade de Brasília, Brasil

Editor Adjunto

Tarcísio Palhano
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Editores Associados

Andre Luis Menezes Carvalho
Universidade Federal do Piauí, Brasil

Daniel Brustolin Ludwig
Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil

Edijane Matos Sales
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Flavia Martinello
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Jaqueline Kalleian Eserian
Instituto Adolfo Lutz, Brasil

Sandro Rostelato Ferreira
Universidade Paulista, Brasil

Taides Tavares dos Santos
Universidade Federal do Oeste da Bahia, Brasil

Tatiana Pascholette Rodrigues Bachur
Universidade Estadual do Ceará, Brasil

Secretário Executivo

Daniel Correia
Conselho Federal de Farmácia, Brasil

Corpo Editorial

Afonso Miguel Cavaco
Universidade de Lisboa, Portugal

Amner Muñoz Acevedo
Universidad del Norte, Colombia

Claudia Masrouah Jamal
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Cristian Aldemar Gasca-Silva
Hochschule Furtwangen University, Alemanha

Dayani Galato
Universidade de Brasília, Brasil

Edemilson Cardoso da Conceição
Universidade Federal de Goiás, Brasil

Elza Rengifo Salgado
Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, Peru

Eryvaldo Socrates Tabosa do Egito
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Fabio Boylan
Trinity College Dublin, Irlanda

Fernando Fernandez-Llimos
Universidade do Porto, Portugal

Ivan Torres Marquina
Universidade Privada Antonio Guillermo Urrelo, Peru

Jean Paulo de Andrade
Universidad de Talca, Chile

João Inacio Silva
University of Brighton, Reino Unido

José Carlos Tavares
Universidade Federal do Amapá, Brasil

Jose Maria Prieto-Garcia
John Moores University, Liverpool, Reino Unido

Margarida de Fátima Neto Espírito Santo
Universidade do Algarve, Portugal

Maria del Rayo Camacho-Corona
Universidad Autonoma de Nuevo León, México

Maurício Homem de Mello
Universidade de Brasília, Brasil

Michal Tomczyk
Medical University of Białystok, Polônia

Omar Estrada
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela

Pérola Oliveira Magalhães
Universidade de Brasília, Brasil

Rosa Degen-Arrua
Universidad Nacional de Assuncion, Paraguai

Tania Mari Belle Bresolin
Universidade do Vale do Itajaí, Brasil

Yris Maria Fonseca-Bazzo
Universidade de Brasília, Brasil

Wagner Luiz Ramos Barbosa
Universidade Federal do Pará, Brasil

Zita Lopes da Silva
University of Malmö, Suécia

Diretoria do Conselho Federal de Farmácia

Walter da Silva Jorge João
Presidente do Conselho Federal de Farmácia

Lenira da Silva Costa
Vice-Presidente do Conselho Federal de Farmácia

João Samuel de Morais Meira
Tesoureiro do Conselho Federal de Farmácia

Luiz Gustavo de Freitas Pires
Secretário-Geral do Conselho Federal de Farmácia

Conselho Federal de Farmácia - CFF

SHIS QI 15 Lote "L", Lago Sul, 71635-615-Brasília, DF
Telefone: (61)3878-8751

Infarma-Ciências Farmacêuticas

ISSN 0104-0219 (Versão impressa)
ISSN 2318-9312 (Versão eletrônica)



**Conselho
Federal de
Farmácia**

www.cff.org.br

Sumário

Infarma – Ciências Farmacêuticas, sua história e os 10 anos de sua reformulação e rerepresentação para comunidade científica

Anselmo Gomes de Oliveira | Dâmaris Silveira

243

Etnofarmacologia, fitoquímica, toxicologia e atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de folhas de *Psidium guajava* L.: uma revisão

Renata Coppini de Almeida | Diegue Henrique Nascimento Martins | Paula Monteiro Souza
Yris Maria Fonseca-Bazzo | Dâmaris Silveira | Pérola de Oliveira Magalhães

247

A Review of the Phytochemical Properties and Pharmacological Uses of the Genus *Pistacia* L. (Anacardiaceae)

Madison Crutcher | Alexandra Schroeder | Mackenzie Wagner | Bashaer Alsharif | Fabio Boylan

285

Lactobacilli species' effects on liver function: a review

Fernanda Baldomir da Cruz | Diegue Henrique Nascimento Martins
Pérola Oliveira Magalhães | Dâmaris Silveira | Yris Maria Fonseca-Bazzo

332

A origem da Farmácia Clínica no Brasil, a Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica e a harmonização de conceitos e nomenclatura

Silvia Storpirtis | Angelita Cristine de Melo | Lúcia de Araújo Costa Beis Noblat | Tarcísio José Palhano

351

Avanços nas diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de produtos farmacêuticos estéreis

Vinícius Paccola Blanco | Márcia Lombardo | Tatiana Oliveira da Silva
Michelle Ribeiro Estevam de Souza | Jaqueline Kalleian Eserian

364

Avaliação farmacognóstica de *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae)

Isaac Pereira Cravalheiro | Luciana Erzinger Alves de Camargo | Daniel Brustolin Ludwig

375

Automedicação: hábitos durante um período de pandemia – estudo transversal

Margarida Espírito-Santo | Maria Dulce Estêvão | Erica Campos

384

Satisfação e perspectivas do cliente sobre a qualidade do atendimento de um laboratório clínico

Carolina Girard Hormann | Kênia Darós Zanette | Flavia Martinello

394

Proposta de orientação farmacêutica na alta hospitalar a partir de overview e experiências profissionais

Raiane Cavalcante Lima | Evelin Soares de Brito | Dayani Galato

407

Morfoanatomía comparada de dos especies de “jagueté ka’a” – *Baccharis crispa* Spreng. y *B. trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) – utilizadas con fines medicinales en Paraguay

Ever José López Grau | Rosa Luisa Degen de Arrúa | Yenny González

423

Problemas de qualidade de insumos vegetais no setor magistral brasileiro: uma análise da literatura e de certificados de farmácias de Maringá, Paraná, Brasil

Naiara Cássia Gancedo | João Calos Palazzo de Mello | Tania Mari Bellé Bresolin

435

Infarma – Ciências Farmacêuticas, sua história e os 10 anos de sua reformulação e reapresentação para comunidade científica

Infarma – Pharmaceutical Sciences, its history and the 10 years of its reformulation and re-presentation to the scientific community

**Anselmo Gomes de OLIVEIRA;
Dâmaris SILVEIRA**
Editores-chefe

Sendo essa uma edição comemorativa, nesse editorial será apresentada, mesmo que de forma resumida, a história do periódico *Infarma - Ciências Farmacêuticas*. E, para isso, é importante retornar a 1992, quando o periódico *Infarma* foi lançado. Um dos objetivos do Conselho Federal de Farmácia (CFF) com a publicação de *Infarma* era “trazer o farmacêutico de volta ao domínio do ambiente da Farmácia”, retomando o seu habitat natural, que era a arte dos cuidados farmacêuticos em toda a sua amplitude. De 1992 até hoje o periódico passou por muitos percalços e transformações; e, neste ano de 2023, completa 10 anos de sua versão reestruturada, publicada como o volume 25, em 2013, com o novo nome *Infarma - Ciências Farmacêuticas*.

O número 1 do volume 1 de *Infarma* (ISSN 0104-021) teve seu lançamento no início do segundo semestre do ano de 1992, como um Informativo Profissional do CFF. Sua criação atendeu uma demanda da Comissão de Ensino, formada pelos professores Eloir Paulo Schenkel (UFRGS), José Augusto Dupin (UFMG), Paulo Jaconi Saraiva (UFRGS) e Tarcisio José Palhano (UFRN); da Comissão de Estudos Farmacológicos, formada pelos professores Elieser Barreiro (UFRJ), SeiziOga (USP), Sheila Monteiro Lisboa (UFMG); e pelo assessor do CFF Carlos Cesar Vidoti. A publicação foi justificada, pela “necessida-

de de implementação de ações de formação continuada para retorno do farmacêutico ao âmbito da Farmácia.”

Na época, a diretoria do CFF era constituída por Thiers Ferreira, presidente; Maria Cristina Ferreira, vice-presidente; Levita Menezes Soares Fioravante, secretária geral e Vicente Toscano, tesoureiro. Na ocasião a Diretoria do CFF nomeou uma Comissão Editorial para o gerenciamento das atividades do periódico, o qual deveria se tornar uma revista de referência editorial para os farmacêuticos e para a sociedade, constituída por Pedro Ros Petrovick (UFRGS), presidente; Anselmo Gomes de Oliveira (UNESP); João Ciribeli Guimarães (UFRJ); Nuno Alvares Pereira (UFRJ) e Roberto Eustáquio Rigui (UFMG). O mentor intelectual e operacional dos primeiros movimentos da revista foi o Prof. Pedro Petrovick, que propôs o nome da revista em letras cursivas como *Infarma*. Depois de algumas discussões, a proposta final caminhou para a grafia *inFarma* letras cursivas com in em minúsculo e itálico com referência ao aspecto informativo e o *Farma* com F maiúsculo itálico em referência à Farmácia. Entretanto, como a revista circulava apenas na versão impressa e havia muita dificuldade de comunicação com a agência de editoração e impressão, o primeiro número saiu com a grafia incorreta e continuou a ser editada como *Infarma*. Concebida para ser

bimensal, nem sempre a revista conseguiu ser publicada na periodicidade pretendida.

A comissão editorial funcionou apenas no biênio 1992/1993, sendo substituída pela Comissão de Divulgação e Publicidade. Em 1996 foi lançada a revista jornalística do CFF, *Pharmacia Brasileira*, quadrimestral. Embora as duas revistas não fossem concorrentes - *Infarma* era considerado um informativo profissional voltado para a área educacional e *Pharmacia Brasileira* um informativo jornalístico - operacionalmente o conjunto representava uma alta carga financeira para o CFF, pois representavam uma tiragem de cerca de 60 mil exemplares, com custos editoriais e de remessa (via Correios), extremamente expressivo. Assim, em 1999, para amenizar tais custos, *Infarma* passou a ser veiculada como um encarte da revista *Pharmacia Brasileira*, uma publicação, politicamente falando, muito mais relevante para o CFF, que *Infarma*.

Tal mudança descaracterizou completamente o perfil de *Infarma*, o qual perdeu parte de sua independência editorial, perdeu sua página de expediente e, conseqüentemente, sua identidade como revista com periodicidade definida, pois o número de artigos que eram publicados dependia do espaço reservado pelo jornalista que organizava *Pharmacia Brasileira*. Tal situação levou a um acúmulo de mais de 1000 manuscritos submetidos sem serem avaliados e ao descrédito de *Infarma*. Assim, muitos dos problemas do periódico foram devidos aos aspectos administrativos indiretos por não dependerem de decisões dos editores *Infarma*, mas sim da estrutura organizacional da Instituição mantenedora.

Mesmo com todos os obstáculos, o periódico continuamente cumpriu as atribuições que lhe eram inerentes. Um levantamento preliminar da distribuição dos assuntos contidos nos 445 artigos publicados desde o início de *Infarma* em 1992 até o momento da reformulação do periódico no final de 2012, mostrou 18 temas majoritariamente abordados, mas cuja abrangência em relação ao conteúdo das grades curriculares dos cursos de Farmácia foi extremamente reduzida. Alguns assuntos importantes do ponto de vista profissional, tais como Química Farmacêutica,

Antibióticos, Reações adversas, Gerenciamento de resíduos, Propaganda e marketing e Alimentos, corresponderam, no conjunto, a somente 7 % dos artigos publicados. O tema Medicamentos, de forma geral, também não recebeu uma atenção significativa na abordagem das publicações (4,5 %), principalmente considerando que deveria ser um dos temas centrais na formação de Farmacêuticos. Farmacotécnica, Controle da Qualidade de Medicamentos e Fitofármacos são temas sempre atuais no campo farmacêutico e representaram, em conjunto, cerca de 24% dos artigos publicados. Por outro lado, Atenção Farmacêutica (70 artigos), Farmacoterapia (74 artigos) e Farmacologia (40 artigos), temas bastante atuais e com destaque na área farmacêutica, representaram cerca de 41% dos artigos publicados no período 1992 a 2012.

Um fato que chama a atenção foi o tema Reações Adversas, correspondendo a apenas 2,3 % dos artigos, mesmo sendo um problema diretamente relacionado com Atenção Farmacêutica, que esteve presente em cerca de 15,5% dos artigos publicados.

É interessante destacar que o conjunto desses assuntos também fazem bem a interface entre graduação, pós-graduação e profissionais farmacêuticos no exercício de atividades na Farmácia, e vem e de encontro ao principal objetivo exaltado pelo CFF para implantação do periódico *Infarma*, que era trazer o farmacêutico de volta às suas atividades fins na Farmácia. Esse panorama reflete bem o que escreveu o presidente do CFF no primeiro editorial de *Infarma* “...O CFF inicia com esse trabalho, executado por sua Comissão Editorial, a retomada do caminho da FARMACOLOGIA, para ser colocado a serviço da população...”.

Em 2012, uma comissão, constituída pelos atuais Editores Chefes – Anselmo Gomes de Oliveira (UNESP) e Dâmaris Silveira (UnB), Tarcisio José Palhano e Daniel Correa, do CFF foi designada para reestruturar o periódico. Logo a Comissão percebeu que não seria uma tarefa fácil. Contudo, algumas vitórias foram alcançadas, com a definição de uma política editorial clara, caracterizando o periódico como um meio de divulgação científica, formação

de um corpo editorial com pesquisadores brasileiros e estrangeiros convidados, adoção de sistema editorial online gratuito, definição de uma periodicidade (trimestral) e de um layout característico, alteração do título da revista para Infarma – Ciências Farmacêuticas e inclusão de Digital Object Identifier (D.O.I.). A versão atual, Infarma - Ciências Farmacêuticas é, portanto, continuidade da versão de Infarma, anterior, em suas versões impressa, ISSN 0104-021 e eletrônica, e-ISSN 2318-9312.

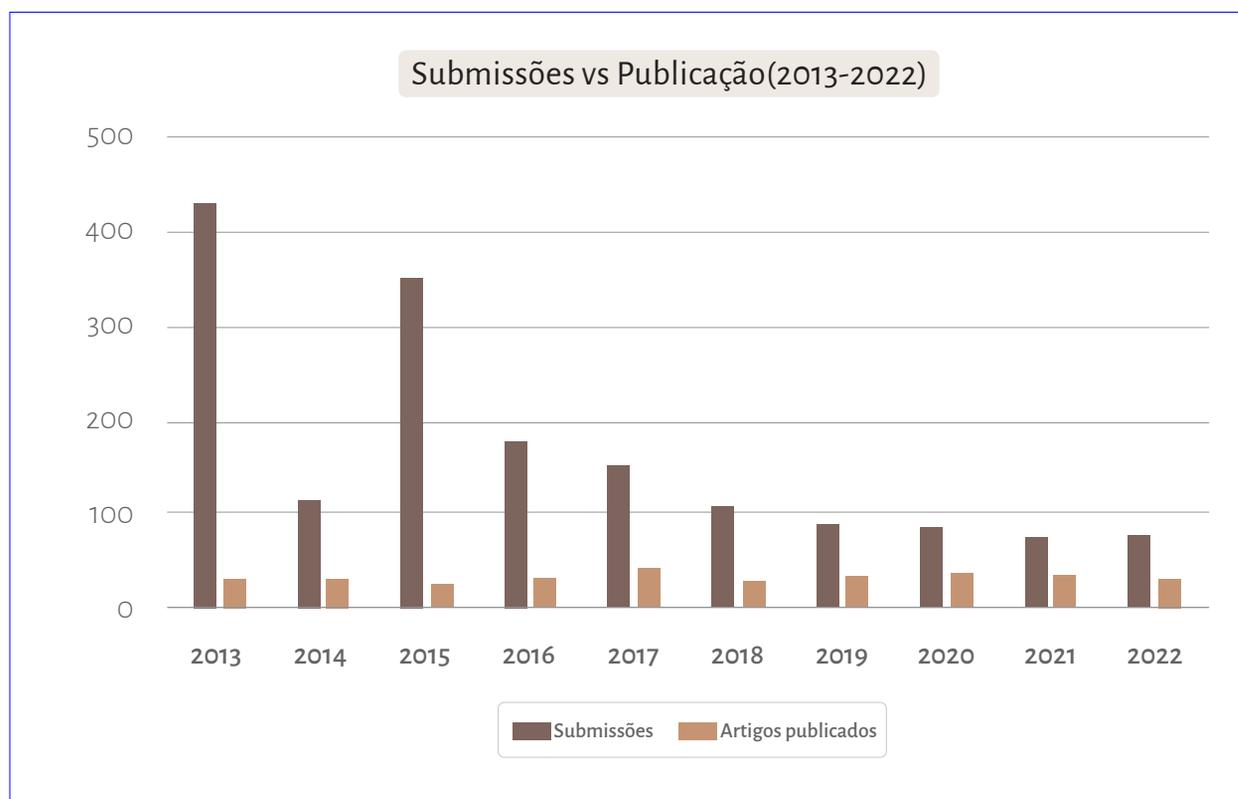
Os manuscritos submetidos de 2008 a 2012 foram resgatados e os autores correspondentes foram contactados, sendo informados sobre a nova política editorial.

O volume 25, de 2013, marcou então o início de uma nova fase da revista que, desde

então, periodicamente passa por reavaliação das políticas e boas práticas editoriais, renovação do corpo editorial e editores associados. Observando a Figura 1 é possível visualizar que, nos três primeiros anos após a reformulação o número de submissões foi muito superior que os subsequentes; tais submissões referem-se em sua maior parte, à resposta dos autores ao chamamento para ressubmissão dos manuscritos represados. Ainda, é possível observar que a taxa de rejeição foi – e continua – muito alta.

Apesar das barreiras que se impuseram na sequência dos trabalhos, pode ser concluído que o periódico sobreviveu. Manteve, pelo menos parcialmente, sua independência editorial e impulsionou as pesquisas relacionadas com as Ciências Farmacêuticas em toda a sua magnitude.

Figura 1. Fluxo de avaliação/publicação de Infarma – Ciências Farmacêuticas no período de 2013 a 2022.



Mas, no conjunto, ainda subsistem muitos entraves administrativos de difícil resolução, envolvidos no gerenciamento de assuntos do serviço público, ao qual o CFF está submetido,

mas que não tem permitido o fluxo normal das atividades específicas necessárias para um periódico científico, mesmo porque limitam muito algumas decisões editoriais, muitas vezes até

relacionadas com a editoração e layout. Muitos desafios ainda têm que ser enfrentados. A resistência em modernizar o sistema eletrônico de submissão e em reduzir a restrição do acesso internacional ao conteúdo publicado são dois dos problemas enfrentados e que impedem uma evolução mais célere do periódico.

Para editores de periódicos científicos, existe o desafio de navegar num cenário de rápida evolução e pressupõe também uma adaptação rápida aos avanços da tecnologia, como os softwares de inteligência artificial (IA); por outro lado, é uma oportunidade de contribuir para o aumento do conhecimento e avanços da ciência. Para isso, devem ter independência para realizar bem seu

papel e a garantia assegurada de que a melhor e mais eficiente infraestrutura será disponibilizada para os trabalhos editoriais.

Por fim, a existência e a sobrevivência de Infarma – Ciências Farmacêuticas só tem sido possível devido à dedicação de uma equipe comprometida e disposta a enfrentar todos os entraves burocráticos e políticos de todos esses anos. A composição atual da equipe editorial (editores-chefe, editor adjunto, editores associados e secretário executivo), apesar de pequena, está empenhada em lutar por um periódico que possa ser referência para a comunidade científica, baseado em boas práticas editoriais.

Etnofarmacologia, fitoquímica, toxicologia e atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de folhas de *Psidium guajava* L.: uma revisão

Ethnopharmacology, phytochemistry, toxicology and anti-inflammatory and antinociceptive activities of Psidium guajava L. leaves: a review

Recebido em: 10/12/2022

Aceito em: 08/02/2023

Renata Coppini de ALMEIDA; Diegue Henrique Nascimento MARTINS; Paula Monteiro SOUZA; Yris Maria FONSECA-BAZZO; Dâmaris SILVEIRA; Pérola de Oliveira MAGALHÃES

Laboratório de Produtos Naturais – LaProNat, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte. CEP: 70910-900. Brasília, DF, Brasil.

E-mail: coppinirenata@gmail.com

ABSTRACT

Psidium guajava L. (Myrtaceae), known as guava, is an important plant species with diverse medicinal values. In traditional medicine, it is used for the treatment of a series of diseases, such as disorder of the digestive system, in inflammatory processes, in the treatment of cavities, in dermatomucosal disorders, as an analgesic, in respiratory disorders, among others. Its actions can be attributed to the plethora of bioactive compounds extracted from *P. guajava*. The objective of this review is to provide updated information about the ethnomedicinal uses, bioactive compounds, potential anti-inflammatory and antinociceptive actions, in addition to the toxicity of the leaves of *P. guajava* L. The search strategy used contained the scientific name, synonyms and popular names of the plant species. The databases consulted were Cochrane, Medline, SCOPUS, Science Direct, Web of Science, Lilacs, SciELO, Google academic and Google books.; in addition to monographs in official compendiums. Among the main phytochemicals extracted from *P. guajava* leaves, compounds from the groups of flavonoids, tannins, terpenoids, saponins and essential oils can be mentioned. In vitro and in vivo studies suggest that derivatives of the leaves of the plant species have anti-inflammatory and antinociceptive potential. Thus, considering its phytochemical profile and its beneficial effects, derivatives of the leaves of the species can potentially be used in the development of pharmaceutical products. However, considerable gaps still need to be filled, such as those related to the standardization of the extractive method and with regard to the drug:derivative ratio obtained. Furthermore, there is a need for more robust clinical trials to establish safe doses and the effectiveness of *P. guajava* as an anti-inflammatory agent.

Keywords: *Psidium guajava*; medicinal plants; anti-inflammatory; antinociceptive.

RESUMO

Psidium guajava L. (Myrtaceae), conhecida como goiabeira, é uma importante espécie vegetal com diversos valores medicinais. Na medicina tradicional, é utilizada para o tratamento de uma série de doenças, como distúrbios gastrointestinais, processos inflamatórios, no tratamento de cáries, em afecções dermatomucosas, como analgésico, em distúrbios respiratórios, dentre outros. As ações podem ser atribuídas à infinidade de compostos bioativos presentes em *P. guajava*. O objetivo desta revisão é fornecer informações atualizadas sobre os usos etnomedicinais, compostos bioativos, potenciais ações anti-inflamatória e antinociceptiva, além da toxicidade das folhas de *P. guajava* L. A estratégia de busca utilizada continha o nome científico, sinônimos e nomes populares da espécie vegetal. As bases de dados consultadas foram Cochrane, Medline, SCOPUS, Science Direct, Web of Science, Lilacs, SciELO, Google acadêmico e Google books.; além de monografias em compêndios oficiais. Dentre os principais fitoquímicos extraídos de folhas de *P. guajava*, podem ser citados compostos dos grupos dos flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas e óleos essenciais. Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que derivados das folhas da espécie vegetal possuem potencial anti-inflamatório e antinociceptivo. Assim, considerando seu perfil fitoquímico e seus efeitos benéficos, derivados das folhas da espécie podem, potencialmente, serem utilizados no desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Contudo, lacunas consideráveis ainda precisam ser preenchidas, como por exemplo, aquelas relacionadas a padronização do método extrativo e no que diz respeito a relação droga:derivado obtida. Ademais, há necessidade de ensaios clínicos mais robustos para estabelecer as doses seguras e a eficácia de *P. guajava* como agente anti-inflamatório.

Palavras-chave: *Psidium guajava*; plantas medicinais; anti-inflamatório; antinociceptivo.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas tradicionais tem norteado pesquisas farmacêuticas voltadas ao combate a diferentes patologias. *Psidium guajava* L., espécie pertencente à família Myrtaceae, é uma delas. É uma arvoreta frutífera de copa aberta, com até 7 metros de altura, com folhas opostas, oblongas, subcoriáceas e aromáticas. Suas flores apresentam-se solitárias ou em grupos de 2-3 nas axilas das folhas. O fruto da espécie é do tipo baga, com polpa doce e levemente aromática, podendo medir até 10 cm de diâmetro (1). A espécie vegetal possui duas variedades bastante conhecidas e bem comuns, que são diferenciadas pela coloração da polpa; uma apresenta-se avermelhada (*P. guajava* var. *pomifera*), enquanto a outra, branca (*P. guajava* var. *pyrifera*) (1). Para fins etnomedicinais, a variedade vermelha parece ser a preferida (2).

Cultivada em muitos países de clima tropical, *P. guajava*. é nativa da América do Sul e

possui uma infinidade de sinônimos botânicos e diversos nomes populares (1, 3, 4). É comumente chamada de araçá-das-almas, araçá-goiaba, araçá-guaçú, araçá-guaiaba, araçú-guaçú, araçú-uaçú, goiaba, goiaba-branca, goiaba-comum, goiaba-maçã, goiaba-pera, goiaba-vermelha, goiabeira, goiabeira-branca, guaiaba, guaiava, guaíba e guava (1).

A espécie *P. guajava* possui monografia oficial elaborada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), onde a droga vegetal, decocção, extratos e chás, obtidos de folhas, são citados como formas farmacêuticas(5). *Psidium guajava* vem sendo descrita desde a primeira edição da Farmacopeia Brasileira; e a 6ª edição atualmente vigente, descreve as folhas como droga vegetal da espécie. Além disso, *P. guajava* faz parte do elenco que constitui as 28 monografias de espécies vegetais descritas no Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e da 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (3, 6-8).

As propriedades terapêuticas relatadas com mais frequência na literatura para esta planta foram as atividades antidiarreicas e antimicrobianas (5, 7, 9-22). Essa espécie também tem sido estudada como agente hipoglicemiante (23-25) e anti-inflamatório, entre outras atividades relacionadas a diferentes patologias (26-29).

Diversos extratos de folhas e cascas de *P. guajava* têm sido estudados. Tais extratos são obtidos por diferentes processos extrativos e relações droga: solvente (RDS) ou relação droga: derivado (RDD).

Nesta revisão, serão abordados os usos tradicionais da espécie vegetal, fitoquímica, atividades anti-inflamatória e antinociceptiva, além do perfil de segurança de diferentes derivados vegetais obtidos das folhas da espécie *P. guajava* L.

MÉTODO

Uma extensa pesquisa foi realizada em bancos de dados online disponíveis como Cochrane Library, Medline (via PubMed), SCOPUS, Science Direct, Web of Science, Lilacs, SciELO, Google acadêmico, Google books e Banco de Teses Capes (via portal Domínio Público). Informações e dados sobre a espécie *Psidium guajava* também foram obtidas a partir de monografias em compêndios oficiais.

A fim de definir a estratégia de busca a ser utilizada, foi realizada a confirmação dos nomes científicos, sinonímias botânicas, famílias e nomes populares da espécie em algumas bases de informações botânicas como Re flora (<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/PrincipalUC/PrincipalUC.do?lingua=pt>) e Tropicos (<http://www.tropicos.org/>), além dos descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subjects Headings).

Os critérios para a exclusão de trabalhos foram (i) a existência de artigos repetidos que não haviam sido detectados na avaliação preliminar; (ii) a presença de espécies diferentes daquela determinada após a confirmação dos nomes científicos válidos e das sinonímias; (iii) a presença de artigos que apresentaram assuntos que em nada relacionavam-se com o objetivo deste trabalho. Os critérios para a inclusão foram (i) a presença de trabalhos que envolvam o

estudo da etnofarmacologia, da fitoquímica, da toxicologia e das atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de derivados das folhas da espécie *Psidium guajava*; (ii) a presença de trabalhos que, mesmo sem citar a espécie no título e/ou resumo, poderiam estar relacionados à mesma e, por isso, ser de importância para a Pesquisa

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos etnofarmacológicos. O uso medicinal de *P. guajava* é descrito desde a antiguidade. Estudos etnofarmacológicos mostram que a espécie é utilizada, em muitas partes do mundo para o tratamento de uma série de doenças, como distúrbios gastrointestinais, processos inflamatórios, no tratamento de cáries, em afecções dermatomucosas, como hipoglicemiante, analgésico, em distúrbios respiratórios, do sistema nervoso central (SNC) e do músculo cardíaco, dentre outros (2, 17, 22, 30-74). No Brasil, o uso principal da espécie é no tratamento de diarreia aguda ou disenteria (1, 2, 7, 8, 57, 75). Ademais, há relatos de sua utilização no tratamento de inflamações da boca e garganta (1), como antisséptico de pele e mucosas (76, 77) e como cicatrizante de feridas (1, 78).

Diversas propriedades terapêuticas de diferentes derivados de *P. guajava* vêm sendo descritas há muitos anos, conforme visualizado nos Quadros 1 e 2. O uso tradicional da espécie ocorre em várias regiões tropicais do mundo, e está presente em fontes históricas sobre plantas medicinais em países latinos como México (79, 80) e Colômbia (81, 82). O uso medicinal da espécie no tratamento de diarreia aguda não infecciosa e enterite por rotavírus tem sido documentado em várias fontes da literatura (2, 5, 82-89). Segundo a literatura etnofarmacológica, é a planta unanimemente mais usada no tratamento caseiro de diarreias na infância (1, 90). O infuso de folhas e brotos da espécie vegetal é uma prática comum no alívio de sintomas gastrointestinais, originalmente herdada da medicina tradicional asteca no México (79, 80, 91-96) e relatada por diferentes grupos indígenas do país (32, 97, 98). Na medicina tradicional do Caribe, assim como na Tailândia, a espécie também é utilizada no tratamento da diarreia

e disenteria (99). Na medicina tradicional polinésica (Polinésia Francesa), as folhas jovens da espécie, assim como outras partes da planta, também são utilizadas para tratar diarreia (74). O tratamento geralmente envolve uma decocção das folhas, raízes e casca da planta; contudo, outras partes da planta também são utilizadas, como flores e frutos (99-102). Cabieses (1993) APUD Gutierrez e cols. (2008) relatou que no Peru, *P. guajava* é utilizada para gastroenterite, disenteria, dores de estômago (agindo sobre os microrganismos patogênicos do intestino) (32).

O uso interno de infuso/decocto das folhas da espécie tem demonstrado ser bastante eficaz no tratamento de diarreia (32, 103-109). O uso tradicional da espécie como anti-inflamatório também é frequente. A mastigação das folhas da espécie vegetal para alívio da dor de dente já foi relatada (32, 100). A atividade anti-inflamatória da aplicação tópica direta das folhas quentes também já foi descrita (110).

Topicamente/externamente, o extrato aquoso de folhas de *P. guajava* tem sido utilizado em lavagens locais de úlceras e na leucorreia (1, 2, 76, 90, 100, 111, 112). Há relatos do uso externo das folhas de goiaba no tratamento de doenças inflamatórias em Moçambique, Argentina, México e Nicarágua (32). *P. guajava* é uma das espécies vegetais mais citadas por povos indígenas do Paquistão. Usada para tratar cortes e cicatrização de feridas; no tratamento de vômitos, diarreia; e problemas respiratórios (113). Relatos semelhantes são descritos para povos indígenas da região das Filipinas, onde o decocto das folhas é usado no tratamento da diarreia e a aplicação tópica das folhas trituradas e aquecidas no tratamento de feridas (114). Sua ação antisséptica de boca e garganta também vem sendo descrita há mais de 20 anos. Extratos aquosos e hidroalcoólicos de *P. guajava* são utilizados como antissépticos bucais, sob a forma de bochechos e gargarejos (2, 115-117). No Peru, o uso da espécie é bastante comum em processos inflamatórios de boca e garganta (32).

Folhas são tradicionalmente utilizadas como hipoglicemiantes (23, 118, 119). A espécie é utilizada no tratamento de parasitoses, problemas

no fígado e na vesícula biliar (98); na Índia, o decocto de folhas é utilizado para banhar pacientes com febre alta e dores de cabeça (120), enquanto no país vizinho, Bangladesh, o uso no tratamento de resfriados é bem relatado (121).

Em algumas comunidades, *P. guajava* é utilizada para curar icterícia (122, 123). Existe relato de que o pó das folhas é usado no tratamento de reumatismo, epilepsia e cólera; enquanto a tintura é administrada a crianças que sofrem de convulsões (32). No Sudão, o extrato aquoso de folhas é usado no tratamento de bronquite, asma, tuberculose, tosse, além de ser antidiarreico (124-126). Na Palestina, as folhas de *P. guajava* são utilizadas como antibacterianas, antifúngicas, antidiarreicas e na redução da pressão sanguínea (127). No sudeste da Nigéria, há relatos do uso do decocto das folhas da espécie no tratamento da malária (128).

Warrier (1995) descreveu o uso medicinal das raízes, flores, frutos e folhas dessa espécie. De acordo com esse autor, as raízes são adstringentes, hemostáticas, antieméticas e úteis em hemorragias, diarreias e disenterias, principalmente em crianças, úlceras, gengivites, proctoptose e vômitos; as folhas são febrífugas, antiespasmódicas e tônicas, úteis em feridas, diarreias, cólera, vômitos, nefrites, caquexia, epilepsia e odontalgias. As flores são refrescantes, laxativas e úteis em bronquites e problemas oculares. Os frutos são adstringentes, afrodisíacos, tônicos e úteis em cólicas, diarreias e debilidade geral (129). As folhas e cascas, como decocto, foram preconizadas em anginas; contra “amolecimento de gengivas”, como colutório; em disenterias e diarreias crônicas (111). Enquanto as folhas podem ser utilizadas em casos de artrite, edemas e infecções purulentas, existe relato da utilização dos brotos da espécie vegetal como amebicida (130).

Pesquisas farmacológicas tanto *in vitro* quanto *in vivo* têm demonstrado o potencial dos extratos das folhas para o cotratamento de diferentes enfermidades com alta prevalência mundial, resguardando a medicina tradicional em casos como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, câncer e infecções parasitárias (41).

Quadro 1. Visão geral do período de uso tradicional de derivados das folhas e brotos de *Psidium guajava* L.

Preparação vegetal	Indicação	Posologia, Concentração	Período do uso medicinal
Droga vegetal*	Dor de dente.	Mastigar.	20 anos (100)
Droga vegetal*	Irritações na pele, Sudorífero.	Uso externo: em banhos.	77 anos (131)
Droga vegetal*	Uso interno: diarreia. Uso externo: edema dos membros inferiores.	Uso interno: ND. Uso externo: ND.	93 anos (132)
Droga vegetal*	Dor de dente.	ND	32 anos (133)
Droga vegetal*	Diarreia, disenteria.	ND	31 anos (134)
Infusão	Antidiarreico.	4 brotos em 1 xícara de água a cada 2 ou 4 horas. Em casos mais severos, tomar de hora em hora.	20 anos (76)
	Anti-inflamatório no tratamento de inflamações de boca e garganta.	4 brotos em 1 xícara de água em bochechos e gargarejos.	20 anos (76)
Infusão	Parasitose intestinal.	5 g de folhas frescas, em 1 xícara de água, 3 vezes ao dia.	20 anos (100)
Infusão	Antidiarreico.	5-10 g em 1000 mL: pequenas doses diárias (pediátrica).	24 anos(5)**
Infusão	Antidiarreico.	ND	25 anos (103)
Infusão	Antidiarreico.	ND	49 anos (84)
Decocção	Antidiarreico, anti-inflamatório (artrite, edemas), infecções purulentas.	5 folhas em 500 mL de água, 1 xícara, 3 vezes ao dia.	31 anos (130)
Decocção	Uso interno: diarreia. Uso externo: edema dos membros inferiores.	6 g em 100 mL de água. Posologia: ND	93 anos (132)
Decocção	Uso interno: antidiarreico. Uso externo: úlceras de pele, lavagem vaginal após o parto.	ND	32 anos (133)
Decocção	Antidiarreica.	15-20 g em 1000 mL de água, 1 a 2 copos, 3 vezes ao dia.	20 anos (100)
Decocção	Anti-infeccioso (ameba).	2-3 brotos em 250 mL de água Posologia: ND	31 anos (130)
Macerado	Parasitose infantil.	7 folhas frescas em 300 ml de água, 1 xícara, 3 vezes ao dia.	20 anos (100)
Macerado	Adstringente	200 g folhas em conhaque; durante 3 dia: 1 colher de chá, diluída em um copo de água, 3 vezes ao dia.	20 anos (100)
Decocção	Diarreia, disenteria, hemorragia uterina e outras hemorragias, úlceras e feridas.	ND	40 anos (112)

*a parte usada não foi especificada na fonte consultada. ND: não especificado na fonte consultada. **Caceres, A. 1996. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala City, Editorial Universitaria, Universidad San Carlos de Guatemala (194–197). APUD (5)

Quadro 2. Visão geral dos dados de uso tradicional de folhas (e brotos) de *Psidium guajava* L.

Preparação vegetal	Uso documentado / Uso tradicional	Forma farmacêutica	Referência
Droga vegetal*	Anginas, em diarreias, contra "amolecimento de gengivas".	Decocto: 14-28 g em 500 mL de água.	(111)
Droga vegetal*	Uso interno: diarreia. Uso externo: afecções de garganta, edema dos membros inferiores.	Uso interno: Decocto: 6 g em 100 mL de água. Uso externo: Decocto: 6 g em 100 mL de água, em gargarejos, banhos.	(132)
Droga vegetal*	Febre alta e dores de cabeça.	Decocto	(120)
Droga vegetal (folhas)	Uso interno: diarreia e parasitoses intestinais. Uso externo: adstringente, dor de dente.	Antidiarreico: Decocto: 15-20 g de folhas em um litro de água. Tomar um copo, 2 a 3 vezes ao dia. Parasitoses intestinais: Infuso: 5 g de folhas frescas em uma xícara de água ou; marinar 7 folhas frescas, em dois copos de água. Utilizar três vezes ao dia. Adstringente: Macerar 200 g da droga vegetal em conhaque, por três dias. Utilizar uma colher de chá, diluída em um copo de água, três vezes ao dia. Dor de dente: Mastigar folhas frescas.	(100)
Droga vegetal (folhas)	Edema nas pernas, contra a disenteria, adstringente, contra a embriaguez.	Uso interno: 5 folhas frescas em 1 litro de água, 3 vezes ao dia.	(93)
Droga vegetal (folhas)	Antidiarreico, antiespasmódico, antimicrobiano, antiviral, hemostática, hipoglicemiante, anti-inflamatória, analgésica e protetora da mucosa intestinal.	Antidiarreico: Decocto: 1 a 1,5 colheres de sopa da droga vegetal rasurada em 1 xícara de água (200 mL). Ingerir até 4 xícaras ao dia.	(78)
Droga vegetal (folhas)	Diarreia, artrite, edemas e infecções purulentas.	Decocto: 5 folhas em 500 mL de água, 3 vezes ao dia.	(130)
Droga vegetal (folhas)	Uso interno: diarreia.	Infuso: 100–150 mL do infuso. Crianças: 5 a 10 g/L, pequenas doses diárias.	(5)#
Droga vegetal (folhas)	Uso externo: antisséptico.	Decocto: 5 mL, 3 vezes ao dia, bochechos de 1 minuto.	(5)##
Droga vegetal (folhas)	Uso interno: diarreia.	500 mg do pó da folha. 3 a 4 vezes ao dia.	(5)###
Droga vegetal (brotos)	Uso interno: diarreia.	Infuso: 4 brotos para 150 mL de água.	(76)
Droga vegetal (brotos)	Uso externo: anti-inflamatório.	Uso externo: Infuso: bochechos e gargarejos.	(76)
Droga vegetal (brotos)	Antiamebiano.	Decocto: 2-3 brotos em 250 mL de água.	(130)
Droga vegetal (brotos)	Uso interno: diarreia.	Decocto: 1 colher de sopa da droga vegetal rasurada em 200 mL de água. Ingerir até 4 xícaras ao dia.	(78)
Cataplasma	Anti-inflamatório	ND	(130)

ND: não especificado na fonte consultada. *a parte usada não foi especificada na fonte consultada. # Caceres, A. 1996. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala City, Editorial Universitaria, Universidad San Carlos de Guatemala (194–197). APUD (5). ## Kraivaphan, V. et al. 1991. The effect of a mouthrinse containing *Psidium guajava* leaves extract on gingivitis. Journal of the Dental Association of Thailand. 41 (323–328). APUD (5). ###Thanangkul, B.; Chaichantipayut, C. 1987. Double-blind study of *Psidium guava* L. and tetracycline in acute diarrhea. Siriraj Hospital Gazette. 39 (263–267). APUD (5)

Fitoquímica. Destacam-se como principais grupos de metabólitos secundários encontrados para a espécie *P. guajava* os flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas e óleo essencial (3, 49, 100, 135-144).

Triagens fitoquímicas de folhas de *P. guajava*, por meio de extratos a partir de diferentes solventes, tais como: água, etanol, clorofórmio, éter de petróleo e hexano, mostraram a presença de alcaloides, carboidratos, taninos, terpenoides, flavonoides, fenóis, entre outras substâncias (56, 68, 145-156). Um compilado dos principais compostos identificados pode ser visualizado no Quadro 3.

A maioria dos fitoconstituintes estava presente nos extratos etanólico e aquoso (157). Outros estudos realizados com extratos aquosos e hidroetanólicos confirmaram a presença de flavonoides e ácidos fenólicos nas folhas da espécie vegetal (158, 159). Em uma análise qualitativa de um extrato foliar da planta, obtido por extração a frio, foi detectada a presença de alcaloides, antraquinonas, terpenoides saponinas, flavonoides, taninos e glicosídeos cardíacos. Contudo, o extrato obtido a quente, não continha alcaloides e saponinas (160). A caracterização e quantificação de um extrato aquoso de *P. guajava* revelou ácido clorogênico, rutina, ácido vanílico e quercetina como os compostos fenólicos mais abundantes nas folhas (161).

Estudos da composição química de extratos hidrometanólico (80% de metanol) relação droga:derivado (DER) não informada e etanólico (DER não informada) de folhas de *P. guajava*, levaram à detecção de taninos, saponinas, flavonoides, alcaloides, esteroides e glicosídeos cardíacos. Importante ressaltar que a relação droga:derivado (DER) dos dois extratos testados não foi informada. A DER é uma medida de rendimento e deve ser calculada dividindo-se a quantidade de material vegetal utilizado pela quantidade de extrato obtida (162, 163). Eugenol, isocianato de benzila, acetato de fenil-2-metoxi-4-1-propenila, 1-penta-3-4-dienil-2,5-pirrolidinediona foram identificados por GC-MS e HPLC em extrato metanólico das folhas de *P. guajava* (164).

Um trabalho que avaliou a composição química de três extratos (diferentes polarida-

des, DER não informada) de folhas, levou à identificação de compostos majoritários para cada um dos extratos, a destacar, o pirogalol para o extrato metanólico, o ácido palmítico para o clorofórmico e, para o extrato hexânico, a vitamina E (165). Pirogalol também foi identificado a partir de frações de um extrato bruto aquoso obtido por maceração (166). Estudo similar avaliou derivados das folhas da espécie e obteve esteroides e terpenoides de um extrato n-hexânico, fenóis e terpenoides de extrato clorofórmico e compostos das classes dos flavonoides, esteroides, saponinas, fenóis e terpenoides detectados no extrato metanólico (167). Divyaprabha e cols. (2021) também detectaram diferentes compostos a partir da análise dos extratos hidroalcoólico, acetônico e hexânico. O resultado revelou a presença de um maior número de compostos de diferentes classes metabólicas no extrato hidroalcoólico, a saber: alcaloides, flavonoides, carboidratos, glicosídeos, taninos, composto fenólico, saponinas, proteínas, aminoácidos, fitoesteróis e terpenoides. No extrato acetônico foram detectados alcaloides, flavonoides, carboidratos, saponinas, compostos fenólicos e fitoesteróis. Glicosídeos, taninos e terpenoides estavam ausentes. No extrato hexânico foram detectados representantes das classes de alcaloides, flavonoides, carboidratos, saponinas, compostos fenólicos e fitoesteróis (168).

Uma análise fitoquímica de um extrato hidroalcoólico (álcool 70%) de folhas secas da espécie (DER não informada) resultou na identificação de taninos, flavonoides e saponinas (169). Em uma análise fitoquímica do pó bruto das folhas foi observada grande quantidade de taninos e glicosídeos cardiotônicos (170). Contudo, considerando a referência citada pelos autores (171), o teste utilizado para detecção de glicosídeos cardiotônicos foi Keller-Kiliani, sensível para desoxiaçúcares (172), que podem ser encontrados em glicosídeos de outras classes farmacognósticas. Sete compostos, a saber: (+)-psiflavanona A, (-)-psiflavanona A, (+)-psiflavanona B, (-)-psiflavanona B, (+)-psiquetídeo, (-)-psiquetídeo e psidinona, foram isolados e quiralmente separados de

um extrato etanólico (95%) de folhas de *P. guajava* (173).

Com relação aos componentes químicos da classe dos polifenóis, Diaz-de-Cério e cols. (2016) identificaram cerca de setenta e dois compostos fenólicos diferentes em um extrato hidroalcolico das folhas de *P. guajava* usando cromatografia líquida de alta eficiência – espectrometria de massa (CLAE-EM) (174). Dois novos glicosídeos de benzofenona, guavinosídeos A (2,4,6-triidroxibenzofenona 4-O-(6''-O-galoil)-β-D-glicopiranosídeo) e B (2,4,6-triidroxi-3,5-dimetilbenzofenona 4-O-(6''-O-galoil)-β-D-glicopiranosídeo), e um glicosídeo de quercetina, guavinosídeo C (quercetina 3-O-(5''-O-galloil)-α-L-arabinofuranosídeo), foram isolados do extrato metanólico (80%) das folhas de *P. guajava* juntamente com glicosídeos de quercetina conhecidos (175). Outros trabalhos relataram a presença de quercetina e seus glicosídeos, guaijaverina, avicularina, hiperina, morina e seus glicosídeos (3, 153, 166, 176-178). Quanto aos taninos, *P. guajava* contém guavinas A, B, C e D, galocatequina, pedunculagina e ácido elágico (1-3, 179, 180). Em um estudo de sazonalidade, utilizando folhas maduras da planta, as maiores concentrações de flavonoides foram encontradas em julho: miricetina (208,44 mg/kg), quercetina (2883,08 mg/kg), luteolina (51,22 mg/kg) e caempferol (97,25 mg/kg) (136). Guajavolida e ácido guavenoico, foram isolados a partir de folhas frescas de *P. guajava*(32).

Um infuso de folhas de *P. guajava* (DER não informada) apresentou perfil de polifenóis em que os principais componentes foram: quercetina, miricetina, catequina, ácido gálico e elágico e seus derivados. Níveis semelhantes de ácido gálico, elágico e quercetina foram detectados em extratos aquoso e hidroacetônico (acetona a 70 %), mas foram levemente maiores neste último (181). Em um extrato hidroalcolico (etanol 55%) foram identificados, além dos polifenóis citados para o infuso, ácidos clorogênico cumárico e cafeico, rutina, luteolina, luteolina 7-O glicosídeo e kaempferol (26). Outro estudo isolou quatro compostos a partir de um extrato metanólico (DER 7:1) das folhas

da espécie vegetal: avicularina, guaijaverina, leucocianidina e ácido ursólico (27).

Um estudo realizado por Kokilanthan e cols. (2022) destacou a influência do método extrativo na obtenção de diferentes compostos a partir da utilização de apenas um solvente, a água. Foram testados quatro métodos de extração: sonicação (E1), Soxhlet (E2, 105°C), maceração com agitação (E3) e maceração com agitação ao aquecimento (E4, 60°C). Polifenóis, taninos e terpenoides estavam presentes em maiores quantidades nos extratos obtidos por maceração com agitação e aquecimento (E4), enquanto os flavonoides e saponinas se apresentaram em maior porcentagem no derivado obtido em sistema de extração por Soxhlet (E2); os alcaloides foram obtidos em maiores quantidades a partir do processo de maceração com agitação (E3) (182).

Diversos triterpenos e esteroides foram identificados em derivados da espécie *P. guajava*, incluindo ácidos ursólico e oleanólico e 20-hidroxi-derivados, ácidos crataegoico, jacumárico, crataególico, guajanoico, asiático, guavacumárico, goreishico, isoneruicumárico, guavênico e guaijavólico, ilelatifol D, uvaol e β-sitosterol e seu glicosídeo (2, 5, 27, 183-188). Os meroterpenoides floroglucinol policíclicos guajamer A—H, psidial D—G, um meroterpenoide benzoilfloroglucinol metilado guajamer I, e dois análogos foram isolados das folhas da espécie vegetal (189-191). Além disso, sesquiterpenoides, meroterpenoides (psiguadial A e B), psiguamer A—C (192-194), psiguanina A—D (1—4) (195) e guajadial (196) também foram encontrados em folhas de *P. guajava*.

As folhas contêm óleo fixo e óleo volátil. A principal classe química identificada no óleo essencial da planta foram os terpenoides (71,65%), seguidos pelos hidrocarbonetos (26,31%) (197-200). Os primeiros estudos de óleos voláteis nas folhas examinaram as concentrações de terpeno nos óleos essenciais para fins de quimiotaxonomia (201). Dentre os mono- e sesquiterpenos já identificados no óleo essencial das folhas da espécie, estão 8-cineol, limoneno, α-pineno (monoterpenos), cariofileno, α-cedreno, β-bisaboleno, aroma-

dendreno, β -selineno, nerolidol e óxido de cariofileno (sesquiterpenos) (2, 3, 201-206). Estudos confirmaram a presença de β -cariofileno, α -pineno e 1,8-cineol como compostos principais no óleo essencial das folhas (207). Osman e cols. (1975) APUD (204), relataram que foram encontrados mentol e acetato de (R)-terpenila em amostras de óleo das folhas de *P. guajava* (204). O cariofileno também foi identificado em um extrato acetato de etila (folhas) da espécie, junto com outros 12 compostos (208). β -selineno (13,83%), α -humuleno (10,90%) e β -cariofileno (7,61%) foram os principais compostos identificados no óleo essencial das folhas da espécie vegetal (209).

A composição do óleo essencial de folhas de *P. guajava* varia de acordo com o local da coleta e cultivares. Foram analisados os óleos essenciais de folhas de três diferentes cultivares de *P. guajava* L. (Paluma, Século XXI e Pedro Sato), a fim de comparar os seus constituintes. Os três óleos essenciais analisados apresentaram inúmeras substâncias em comum com a predominância do 1,8-cineol. O óleo essencial do cultivar Paluma diferiu dos demais devido à alta concentração de 1,8-cineol (42,68%) e de α -terpineol (38,68%). No óleo essencial do cultivar Século XXI foi observada a presença do 1,8 cineol (18,83%), trans-cariofileno (12,08%) e selin-11-en-4- α -ol (20,98%) como majoritários, enquanto que o cultivar Pedro Sato e a planta silvestre apresentaram composição majoritária semelhante: 1,8 cineol (17,68% e 12,83%, respectivamente), óxido de cariofileno (9,34% e (9,09%) e selin-11-en-4- α -ol (21,46% e 22,19%, respectivamente) (210).

Um estudo semelhante avaliou os óleos essenciais das folhas de seis variedades diferentes de *P. guajava*. Os sesquiterpenos, β -cariofileno e globulol foram detectados como os principais compostos de todas as variedades estudadas. Foram identificados ainda: trans-nerolidol e D-limoneno (211). Outros compostos foram identificados em óleo essencial de folhas, tais como α -humuleno, óxido de aromadendreno (203). Outras partes da planta também contêm óleo essencial (212).

Vale lembrar que as diferenças na composição química dos derivados vegetais estão relacionadas com vários fatores, alguns ambientais como o clima da região de cultivo, exposição ao sol, pluviosidade; e outros relacionados ao tempo e a forma de coleta, processamento da droga vegetal, que podem influenciar o resultado da prospecção química. (213, 214).

Diversos estudos conseguiram estabelecer os papéis de diferentes compostos polifenólicos no combate a doenças crônicas como o diabetes, neurodegenerativas, cardiovasculares, cânceres entre outras (214), devido a capacidade dos mesmos em modular numerosos processos fisiológicos (215). Em uma revisão publicada por Rasouli e cols. (2017), o uso da quercetina foi relatado, principalmente, no tratamento de doenças digestivas, diabetes e alguns tipos de cânceres (214); além de apresentar excelente atividade antioxidante (216) e propriedades anti-inflamatórias (217). Alguns estudos mostraram que a quercetina induz a morte celular ou parada do ciclo celular em células cancerosas. Há relatos de que o composto também contribui para a prevenção de doenças cardiovasculares (218-221) e essa atividade cardioprotetora é um dos assuntos mais populares de pesquisa sobre esse composto (214). O papel deste composto na prevenção de doenças cardiovasculares tem sido associado às suas propriedades antioxidantes (222). Ainda com relação ao sistema cardiovascular, a quercetina apresentou resultados positivos na melhora da pressão arterial e pode ter um efeito sobre os níveis de colesterol em humanos (223).

Há uma quantidade crescente de evidências sugerindo que, além da quercetina, a rutina também é dotada de importante potencial antioxidante, anti-inflamatório, anticancerígeno, antibacteriano, cardio- e neuroprotetor (214). A rutina (quercetina-3-O-rutinosídeo), derivado glicosídeo da quercetina, é frequentemente prescrita no tratamento de algumas doenças vasculares, como varizes, hemorragias internas ou hemorroidas (215, 224, 225) As atividades antiobesidade e hipoglicemiante deste composto já foram relatadas (214). Outros estudos também mostraram os efeitos protetores da rutina em vários órgãos como pulmão (226), pâncreas

(227), rim (228), além de músculos e nervos esqueléticos (226, 229)

As catequinas, também descritas em derivados de *P. guajava*, são metabólitos com ação anticâncer, no tratamento de doenças cardiovasculares e envelhecimento. Estudos *in vitro* mostraram que as catequinas têm efeitos protetores contra doenças degenerativas (230), coronarianas (231); além de apresentarem ações antibacterianas. Evidências mostram que as catequinas podem ser úteis no controle de infecções orais comuns, como cárie dentária e doenças periodontais (232-234)

Outro composto importante presente em derivados da espécie *P. guajava*, que sugere eficácia contra câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas e obesidade é o kaempferol (214, 235). Kaempferol e seus glicosídeos foram relatados por reduzir o acúmulo de tecido adiposo e melhorar a hiperlipidemia e diabetes em camundongos obesos (236). Estudos mostraram que kaempferol e seus glicosídeos são populares por suas propriedades antimicrobianas (237-240). A atividade anti-inflamatória do kaempferol é causada por sua contribuição significativa ao inibir a função de células inflamatórias e da expressão de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (241, 242). Vários efeitos biológicos também foram encontrados para o ácido elálgico, como os efeitos antioxidante, anti-inflamatório, hepato-, neuro- e cardioprotetor (215). Atividades antiproliferativas (243), antimicrobianas (244, 245) e antidiabéticas (246, 247) também já foram descritas.

Diante desse contexto, sugere-se que o perfil fitoquímico de derivados vegetais obtidos a partir das folhas de *P. guajava* (Quadro 3) retrata a presença de inúmeros compostos com propriedades medicinais distintas, sugerindo sua aplicação no tratamento de diversos processos patológicos.

Atividades biológicas. Devido à importância medicinal de *P. guajava*, diversos trabalhos relacionados ao seu uso medicinal, bem como investigações científicas relacionadas à confirmação de seus efeitos farmacológicos gerais têm sido realizados. Nesta revisão a abordagem é mais específica, com foco apenas nas atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de derivados da espécie obtidos exclusivamente das partes aéreas / folhas. Um compilado das informações obtidas na literatura, referentes às atividades avaliadas neste trabalho, pode ser visualizado no Quadro 4.

ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA E ANTINOCICEPTIVA

Ensaio pré-clínicos. Em um estudo realizado por Shaheen e cols. (2000), foram avaliados o efeito antinociceptivo de extratos hexânico, acetato de etila e metanólico de folhas de *P. guajava* em camundongos. Os três extratos exibiram efeito antinociceptivo nos testes de constrição abdominal e placa quente, com exceção da mínima dose testada (20 mg/kg). O extrato acetato de etila foi o mais ativo, seguido pelo hexânico e metanólico (248).

Quadro 3. Compostos fitoquímicos identificados em folhas de *Psidium guajava* L.

Derivado vegetal	Composto identificado	Referência
Extrato aquoso	Ácido clorogênico Ácido cafeico Ácido cinâmico Ácido ferrúlico Ácido gálico Ácido protocatequínico Ácido valínico Ácido p e σ -coumárico Ácido p-hidroxibenzoico Apigenina Catequina Coumestrol Epicatequina Epigallocatequina Genisteína Isoquercitrina Isovalinina Kaempferol Luteína Miricetina Naringenina Pirogalol Quercetina Reinutrina Feniculina Quercitrina Quercetina-3-O- β -arabinopiranosídeo Rutina	(158-161, 166, 181)
Extrato hidroetanólico	Ácido cafeico Ácido clorogênico Ácido cumárico Ácido gálico Avicularina Catequina Epicatequina Hiperina Isoquercitrina Kaempferol Luteína Luteolina Cinarosídeo Psidinona Quercetina Quercitrina Quercetin-3-O- β -d-arabinopiranosídeo Rutina (+)-psiflavanona A (-)-psiflavanona A (+)-psiflavanona B (-)-psiflavanona B (+)-psiquetídeo (-)-psiquetídeo	(26, 158, 173, 174, 178)

Derivado vegetal	Composto identificado	Referência
Extrato etanólico	Ácido adiatico Ácido guajanoico Ácido guavanoico Ácido guavacumárico Ácido isoneriucumarico Ácido jacoumárico Ácido oleanólico Ácido ursólico Ácido 2 α -hidroxiursólico Uvaol D-ilelatifol β -sitosterol β -sitosterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo	(183, 184)
Extrato metanólico	Ácido oleanólico Ácido palmítico Ácido psidiumoico Ácido ursólico Aloaromadendreno Aromandendreno Avicularina Cariofileno Óxido de cariofileno Culmorina Epiglobulol Eugenol acetato de fenil-2-metoxi-4-(1-propenila) Guaijaverina Guajavarina Hiperina Isocianato de benzila Isoquercetina Leucocianidina Obtusol Pirogalol Quercitrina Quercetina 3-O-gentobiosídeo Quercetina 3-O-(5"-O-galoil)- α -L-arabinofuranosídeo 1-penta-3-4-dienil-2,5-pirrolidinediona α -Copaeno γ -Muuroleno β -Bisaboleno β -Sitosterol Cis-Thujopseno Epóxido de Z-bisaboleno 2,4,6-triidroxibenzofenona 4-O-(6"-O-galoil)- β -D-glicopiranosídeo 2,4,6-triidroxi-3,5-dimetilbenzofenona 4-O-(6"-O-galoil)- β -D-glicopiranosídeo	(27, 164, 165, 175, 176, 185).
Extrato hidrometanólico	Apigenina Kaempferol Luteolina Miricetina Morina Morina-3-O-lixosídeo Morina-3-O-arabinosídeo Quercetina Quercetin-3-O-arabinosídeo	(136, 177)

Derivado vegetal	Composto identificado	Referência
Extrato clorofórmico	Ácido esteárico Ácido hidroxidimetilacético Ácido palmítico Aloaromadendreno Calacoreno Ceteno Chamigreno E-15-Heptadecenal Eicosano Farnesano n-Cetano	(165)
Extrato diclorometanólico	Guajadial	(196)
Extrato hexânico	Cariofileno Copaeno Esqualeno Heneicosano Tetracosano Vitamina E α -Bulneseno α -Copaeno γ -Sitosterol	(165)
Óleo essencial	Acetato de(R)-terpenila Aromadendreno Globulol Limoneno Mentol Nerolidol Óxido de aromadendreno Óxido de cariofileno Selin-11-en-4- α -ol 1,8-Cineol α -Pinoeno α -Cedreno α -Humuleno α -Terpineol β -Bisaboleno β -Selineno β -Cariofileno <i>trans</i> -Cariofileno <i>trans</i> -Nerolidol d-Limoneno	(2, 3, 201-207, 209-212)

Resultados positivos também foram encontrados para diferentes frações de um extrato metanólico das folhas de *P. guajava*. A atividade analgésica das frações hexânica, clorofórmica e acetato de etila, na dose de 400 mg/kg, apresentaram 56,1%, 60,51% e 70,12% de resposta inibitória, respectivamente, em modelo de contorções induzidas por ácido acético (143).

A atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de um extrato bruto metanólico de folhas de *P. guajava* foi avaliada em ratos por meio dos ensaios de edema de pata induzido por carragenina e de contorções induzidas por ácido acético. Em ambos os ensaios, o extrato agiu de forma dose-dependente inibindo a inflamação e reduzindo o número de contorções. Adicionalmente, no teste de atividade antipirética em camundongos, o extrato, na maior dose testada (200 mg/Kg), mostrou ação antipirética estatisticamente igual à indometacina 5 mg/Kg (202).

Weni e cols. (2011) avaliaram a atividade anti-inflamatória de um extrato aquoso de folhas *Psidium guajava* L. a partir do modelo de edema de pata induzido por carragenina, em ratos. Os resultados demonstram redução significativa do edema, quando comparado ao grupo controle (249). Em outro trabalho, o extrato hidrolacólico foi utilizado como enxaguatório bucal em feridas de mucosa oral induzidas experimentalmente em ratos. A interleucina-6 e a capacidade antioxidante total foram determinadas no soro das cobaias, enquanto avaliações patológicas e estereológicas foram realizadas nos tecidos. Os resultados sugeriram efeitos terapêuticos do derivado vegetal na mucosite, pois ocorreu diminuição de IL-6 e aumento da atividade antioxidante nos grupos que utilizaram o extrato e a fenitoína, quando comparados ao grupo ferido (250).

Um meroterpenoide (psidial F) isolado de extrato etanólico (95%) das folhas de *P. guajava* inibiu a produção de NO induzido (iNOS) por lipopolissacarídeo (LPS). As taxas de inibição foram de 62,62% para a substância isolada do extrato vegetal, e de 87,92% para o controle positivo (dexametasona), ambos na concentração de 10 μ M (191). Em outro trabalho, um extrato hidroalcolico de folhas de *P. guajava*

foi investigado quanto à atividade anti-inflamatória, por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo*. O extrato vegetal inibiu significativamente a produção, por LPS, de iNOS e prostaglandina E2 (PGE2), em macrófagos murinos, de maneira dependente da dose. Houve supressão da expressão e da atividade da óxido-nítrico sintase, da citoquina IL-6 e da ciclooxigenase-2 (COX-2). Nas avaliações *in vivo*, no modelo de hiperalgesia induzida pelo adjuvante completo de Freund (CFA), o extrato reduziu o processo inflamatório quando comparado com o grupo controle, de forma dose dependente. No modelo de choque endotóxico, o extrato pareceu exercer um efeito protetor contra choque séptico em camundongos (26).

Em estudos de atividade anti-inflamatória utilizando albumina de ovo e albumina sérica bovina a partir de modelos de inibição da desnaturação induzida pelo calor, extratos de folhas de *P. guajava* apresentaram taxas de inibição expressivas. A atividade anti-inflamatória do derivado vegetal, no ensaio que utilizou a albumina do ovo, foi 30 vezes maior que o medicamento de referência utilizado (diclofenaco sódico); enquanto naquele que usou albumina sérica bovina, os resultados foram equivalentes (251).

Um extrato etanólico de folhas de *P. guajava* foi avaliado a partir de um modelo de osteoartrite (OA) induzida por transecção do ligamento cruzado anterior em ratos (TLCA). As doses foram equivalentes à humana. O ligamento cruzado anterior das duas pernas dos ratos (exceto o grupo G4) foi transectado. Após a cirurgia, os ratos foram alimentados com 20 g/dia de dieta por 10 semanas. Não houve alteração do peso dos animais. O grau Mankin (que classifica a severidade da osteoartrite) foi significativamente maior no G1 (controle) e foi estatisticamente semelhante entre os animais dos grupos G3 e G4. Os animais do grupo G2 e G3 apresentaram alta concentração de ácido elágico sérico e na membrana sinovial. Os autores sugeriram que o extrato suprimiu o desenvolvimento da osteoartrite sem apresentar qualquer efeito colateral (252).

Dutta e Das (2010) avaliaram o efeito anti-inflamatório do extrato hidroalcolico de folhas de

P. guajava em ratos. Os modelos experimentais utilizados foram o da inflamação aguda pelo edema de pata de rato induzido por carragenina, inflamação subaguda pelo método da bolsa de Granuloma e o modelo de inflamação crônica pelo método da artrite induzida por adjuvante de Freund. O grupo controle (A), recebeu dose de goma arábica a 3% em 10 mL/kg, o grupo teste (B) recebeu 250 mg/kg do extrato vegetal, outro grupo teste (C) recebeu 500 mg/kg do extrato vegetal e, por fim, o grupo padrão (D) recebeu aspirina 100 mg/kg. Os resultados revelaram efeitos positivos nos grupos B, C e D, em comparação com o grupo A, a saber: inibição significativa do edema, da formação de exsudatos e da redução de peso dos animais. A regulação negativa do índice de artrite também foi significativa nos Grupos B, C e D, em comparação com o Grupo A ($P < 0,05$) (29).

Os extratos, aquoso e hidroacetônico, de folhas de *P. guajava* foram avaliados em camundongos quanto à atividade anti-inflamatória e antinociceptiva. Os animais (fêmeas) foram divididos em grupos: G1: extrato aquoso (50 mg/kg, p.o.); G2: extrato aquoso (110 mg/kg, p.o.); G3: extrato aquoso (200 mg/kg, p.o.); G4: extrato hidroacetônico (50 mg/kg, p.o.); G5: extrato hidroacetônico (110 mg/kg, p.o.); G6: extrato hidroacetônico (200 mg/kg, p.o.); G7: indometacina (10 mg/kg, p.o.); e G8: controle negativo. Após 30 min., os animais receberam carragenina a 1% (0,25 mL, i.p.). Após 4 horas, os animais do grupo controle (G8) apresentaram um aumento no número de leucócitos no exsudato peritoneal. Todas as concentrações dos extratos reduziram a migração de leucócitos e os autores sugeriram que a atividade pode ser devida à presença de ácido gálico e catequina. Em um segundo experimento (placa quente), os animais foram tratados com os extratos e o grupo controle positivo recebeu morfina 10 mg/kg (i.p.). Os animais foram submetidos ao teste da chapa quente e o tempo de reação (tempo necessário até o animal lambar a pata ou pular fora da chapa) foi medido nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min após o tratamento. Os extratos não apresentaram atividade analgésica central. Em um terceiro experimento, camundongos (fê-

meas) foram tratados com os extratos e o grupo controle positivo recebeu indometacina (10 mg/kg, p.o.). Após 30 minutos, os animais foram tratados com ácido acético 0,6 % (10 mL/kg, i.p.). O número de contorções foi computado após 20 min. Somente o extrato hidroacetônico (50 mg/kg) mostrou atividade significativa na analgesia periférica e os autores sugeriram que a atividade é devida ao bloqueio do efeito ou da liberação de substâncias endógenas que excitam as terminações nervosas da dor, de forma semelhante à indometacina e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), indicando uma atividade antinociceptiva de *P. guajava* pela inibição da ação ou da síntese de prostaglandinas (28).

Um extrato hidrometanólico de folhas de *P. guajava* foi avaliado quanto ao efeito na estabilidade de membrana, em sangue de ratos e inibiu a hemólise de forma dependente de dose e semelhante à aspirina na mesma concentração (10 mg/kg). Os autores sugeriram que essa atividade é importante na ação anti-inflamatória das folhas de *P. guajava* (253). Metodologia parecida foi utilizada para análise de um extrato etanólico das folhas da espécie vegetal. Neste caso, foi utilizada a metodologia de estabilização de membrana HRBC (*Human Red Blood Cells*). A estabilização máxima da membrana que descreve a atividade anti-inflamatória do extrato de *P. guajava* foi de 50%, na dose de 750 $\mu\text{g/mL}$ (254).

O extrato metanólico das folhas de *P. guajava* e as frações hexânica, diclorometanólica, acetato de etila, n-butanólica e aquosa, foram avaliados quanto à atividade inibitória da produção de óxido nítrico (NO), por células RAW 264.7 estimuladas com LPS. O extrato diminuiu a produção de NO de maneira dependente da concentração e, na maior dose (100 $\mu\text{g/mL}$), a concentração de NO foi igual ao controle. Diante do fato da fração n-butanólica ter apresentado a maior potência, foram isolados da mesma os compostos avicularina, guaijaverina, leucocianidina e ácido ursólico. Entre esses compostos, o ácido ursólico inibiu a produção de NO induzido (iNOS) por LPS de maneira dependente da dose, em uma faixa de concentração de 1 a 10 mM. Os outros

três compostos não apresentaram efeito. O ácido ursólico também inibiu a produção de PGE2 e a estimulação das enzimas cicloxigenases e óxido nítrico sintetase, todas induzidas por LPS, além de suprimir a produção de espécies reativas intracelulares de oxigênio em RAW 264.7. Os autores sugeriram ser o ácido ursólico um dos principais compostos anti-inflamatórios presente nas folhas de *P. guajava* (27).

Investigou-se o efeito de um extrato metanólico de folhas de *P. guajava* na ativação do fator de transcrição nuclear NFκB, importante regulador da expressão de vários genes que desempenham papéis críticos na apoptose e na imunomodulação. O extrato foi testado em fibroblastos L929sA transfectados com genes repórteres, contendo IL-6 ou gene repórter da luciferase NFB recombinante. Os transfectantes L929sA foram deixados sem tratamento ou foram tratados com 2000 UI/mL de TNF por 6 horas, isoladamente ou após um pré-tratamento de 1 hora com o extrato vegetal (62,5 g/mL). O derivado vegetal mostrou clara inibição da expressão gênica do gene repórter NFB (127).

A ação do óleo essencial de folhas de *P. guajava*, foi avaliada quanto aos efeitos nas fases de exsudação e proliferação da reação inflamatória em experimentos de atividade antiedematogênica e lesão granulomatosa. A dose de 0,8 mL/kg do óleo suprimiu o edema em 44 %, valor bem próximo daquele resultante do uso de 10 mg/kg de cetorolaco de trometamina. No ensaio de formação de granulomas por pellets de algodão, ratos foram tratados com 0,4 mL e 0,8 mL/kg/dia do derivado vegetal, por 10 dias. No 10º dia, os pellets foram dissecados e o peso do granuloma foi obtido. O óleo, inibiu a produção de tecido granulomatoso e, na maior dose, apresentou resultado semelhante ao do cetorolaco de trometamina (255). Em modelo de pleurisia induzida por LPS, óleos essenciais da espécie apresentaram taxas de inibição de migração de eosinófilos entre 67% e 76%, na dose de 100 mg/kg (256). A inibição da 5-lipoxigenase (5-LOX) também foi utilizada para avaliar a atividade anti-inflamatória do óleo essencial

das folhas, que apresentou valor de IC50 de $32,53 \pm 6,11 \mu\text{g/mL}$ (257).

A administração oral do óleo essencial de folha de *P. guajava* a camundongos produziu efeito antinociceptivo no teste da formalina. Os principais constituintes do óleo, β-cariofileno e α-pineno, na dose de 400 mg/Kg, também apresentaram efeito antinociceptivo. Contudo, nem o óleo essencial, nem os componentes principais, exerceram qualquer efeito significativo no teste da placa de aquecimento (258).

Em estudo que avaliou o potencial anti-giardicida de um extrato etanólico das folhas de *P. guajava*, os autores sugerem ação anti-inflamatória sobre a mucosa duodenal das cobaias. Sabendo-se que a produção de TNF-α prejudica a integridade epitelial e, portanto, contribui para a formação de úlceras do trato digestivo, se por um lado uma maior expressão de TNF-α foi encontrada no grupo não tratado, níveis baixos desse marcador foram encontrados nos camundongos tratados com o extrato vegetal (259).

A ação de uma fração acetato de etila, obtida a partir de um extrato etanólico (70%) das folhas de *P. guajava* foi avaliado em modelo de pancreatite crônica e os resultados sugerem que o derivado de *P. guajava* atenuou a inflamação pancreática e a fibrose por meio da prevenção da ativação do inflamasoma NLRP3 (142).

Ensaios clínicos. A fim de investigar a eficácia de folha de *P. guajava* na melhora da dor no joelho, que é um sintoma comum da osteoartrite, Kakuo e cols. (2018) realizaram um estudo clínico piloto, duplo-cego, paralelo, em indivíduos japoneses. Os sujeitos, com queixa de dor no joelho e sem histórico médico de tratamento do joelho, foram divididos aleatoriamente em dois grupos com escores totais similares da Medida Japonesa de Osteoartrite do Joelho (JKOM). Durante o período de 12 semanas, os indivíduos de cada grupo ingeriram, diariamente, após a refeição, cápsulas contendo 165 mg de folha pulverizada (grupo teste) ou placebo (grupo placebo). Apesar de não ter diferença significativa entre os grupos, na décima semana o grupo teste apresentou uma tendência a menor grau JKOM e Escala Visual Analógica (EVA). Na

décima segunda semana, a dor e rigidez nos joelhos (uma subcategoria do escore JKOM) no grupo teste foi menor do que no grupo placebo. Usando a Escala Visual Analógica (EVA) para dor no joelho, foi observada uma associação significativa entre o efeito do tratamento e o período do teste, e o grupo teste apresentou uma pontuação menor na EVA, quando comparado ao grupo placebo. Diante desses resultados, os autores sugeriram que a ingestão contínua do extrato das folhas de *P. guajava* pode aliviar a dor no joelho, indicando um potencial efeito preventivo contra os sintomas da artrose (260).

A eficácia de um extrato de folhas de *P. guajava*, padronizado em 0,33 % de flavonóis, foi avaliada na dismenorreia primária por meio de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, realizado em 197 mulheres, com idade média de 19 anos. Quatro grupos de intervenção foram definidos: G1: uma cápsula (300 mg de extrato), 3 vezes/dia; G2: duas cápsulas (600 mg de extrato), 3 vezes/dia; G3: uma cápsula de placebo, 3 vezes/dia; G4: uma cápsula de ibuprofeno (400 mg), 3 vezes/dia. A intervenção durou cinco dias, com início 24h antes do início da menstruação, por três ciclos menstruais. As participantes foram acompanhadas por 4 meses, sendo o primeiro ciclo a linha-base. Durante o estudo, houve 23% de abandono no G1; 33,4% no G2; 26% no G3 e 26% no G4. Nenhum abandono foi devido a efeitos adversos. A principal variável de resultado foi a intensidade da dor abdominal, medida de

acordo com uma EVA. No primeiro ciclo, os quatro grupos apresentaram intensidade de dor semelhante, sem diferença estatística. Nos grupos G1, G2 e G4, houve diferença na intensidade de dor entre o primeiro ciclo e o terceiro, com redução da intensidade. A maior dose de extrato utilizada mostrou redução significativa da dor quando comparada ao tratamento convencional (ibuprofeno) e placebo (261).

Outro ensaio clínico randomizado foi realizado a fim de avaliar a ação de uma formulação em gel contendo 3% de extrato vegetal das folhas de *P. guajava* (adquirido comercialmente da Phytotech Extracts Pvt Ltd., Bangalore) na periodontite crônica. O estudo envolveu 15 pacientes, onde foram avaliados sítios contralaterais em cada um deles, totalizando assim, 30 locais de análises. Esses sítios foram tratados aleatoriamente com administração local de gel contendo 3% do extrato vegetal juntamente com raspagem e alisamento radicular (SRP) (grupo teste), ou apenas SRP (grupo controle). Foram avaliados a profundidade de sondagem da bolsa (PPD), nível de inserção clínica (CAL) e contagens de colônia para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*; além de índices de placa, gengival e de sangramento. A avaliação dos parâmetros se deu em três momentos, totalizando três meses de avaliações (262).

Quadro 4. Visão geral dos principais dados não clínicos e clínicos para ação anti-inflamatória e antinociceptiva de *Psidium guajava* L.

Preparação vegetal	Posologia/ Concentração	Modelo experimental	Ref.	Principais conclusões
Extratos hexânico (DER 22:1); acetato de etila (79:1); e metanólico (17:1) de folhas de <i>P. guajava</i> .	Doses de 20, 100, 500 e 1250 mg/kg.	1. Teste de constrição abdominal, utilizando ácido acético a 0,6%, tratados 45 minutos mais cedo com diferentes doses de extratos. 2. Teste de placa quente (52,0°C) onde os animais foram colocados na placa e o tempo necessário para lambar a pata ou tentativa de fuga foi tomada como resposta. O teste foi realizado antes da administração oral dos extratos (0 min) e em 30 e 60 min após.	(248)	Todos os extratos exibiram efeito antinociceptivo nos testes de constrição abdominal e placa quente, em todas as doses, exceto com 20 mg/kg. O extrato de acetato de etila foi mais ativo, seguido pelo hexânico e metanólico.
Frações hexânica, clorofórmica e acetato de etila, obtidas de um extrato metanólico das folhas de <i>P. guajava</i> .	400 mg/mL	Contorções induzidas por ácido acético.	(143)	A atividade analgésica das frações hexânica, clorofórmica e acetato de etila, na dose de 400 mg/kg, apresentaram 56,1%, 60,51% e 70,12% de resposta inibitória, respectivamente. A taxa de inibição do controle positivo (diclofenaco de sódio) foi de 77,22%.
Extrato bruto metanólico de folhas de <i>P. guajava</i> (DER 7,6:1).	Doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 200 mg/kg, p.o.	1. Edema de pata induzido por carragenina. 2. Contorções induzidas por ácido acético.	(202)	A inflamação foi inibida de forma dose-dependente, reduzindo o edema em 46%, 65% e 77%, respectivamente, em relação ao grupo controle negativo. Ácido acetilsalicílico (150 mg/kg) usado como controle positivo, inibiu o edema em 83%. No segundo experimento, o extrato reduziu o número de contorções também de forma dose dependente, em 35%, 63% e 76%, respectivamente, em relação ao grupo controle, enquanto ácido acetilsalicílico reduziu as contrações em 80%.
Extrato aquoso das folhas de <i>P. guajava</i> .	Doses de 125, 250 e 500 mg/kg.	Edema de pata induzido por carragenina. Indometacina (10 mg/kg) foi utilizada como controle positivo.	(249)	O edema foi reduzido em 40,81; 55,45 e 43,61% nas doses de 125,250 e 500 mg/kg, respectivamente.
Extrato hidroalcolólico (1:5; etanol a 70%) de folhas de <i>P. guajava</i> .	Enxaguatório bucal contendo 10% do extrato vegetal, na forma de bochechos, uma vez ao dia.	Modelo de feridas de mucosa oral induzidas experimentalmente em ratos. Ratos (n=160) foram agrupados aleatoriamente em 5 grupos e as feridas da mucosa oral foram induzidas em todos, exceto no grupo controle. Fenitoína e o extrato vegetal foram utilizados como enxaguatório bucal. Cobaias foram sacrificadas no 7º, 10º e 14º dia. A IL-6 e a capacidade antioxidante total foram determinadas no soro das cobaias, enquanto avaliações patológicas e estereológicas foram realizadas nos tecidos.	(250)	Ocorreu diminuição de IL-6 e aumento da atividade antioxidante no grupo que utilizou o extrato vegetal, quando comparado ao grupo ferido não tratado. Os resultados sugeriram efeitos terapêuticos do derivado vegetal na mucosite. Além disso, no 14º dia houve aumento no número de células de fibroblastos e de densidade de volume de submucosa efetivamente na mesma espessura para ser considerada como mucosa cicatrizada.
Psidial F, isolado de extrato etanólico (95%) das folhas de <i>P. guajava</i> .	10 µM	Atividade inibitória da produção de óxido nítrico induzido (iNOS), por macrófagos estimuladas com LPS.	(191)	As taxas de inibição foram de 62,62% para a substância isolada do extrato vegetal, e de 87,92% para o controle positivo (dexametasona), ambos na concentração de 10 µM.
Extrato hidroalcolólico (etanol 55%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER não informada).	<i>In vitro</i> : 0–50 µg/mL <i>In vivo</i> : 100–400 mg/kg	<i>In vitro</i> : produção de óxido nítrico induzido (iNOS) e prostaglandina E2 (PGE2) induzida por lipopolissacarídeo (LPS), em macrófagos murinos (RAW 264.7). <i>In vivo</i> : hiperalgesia induzida por adjuvante de Freund no rato e choque endotóxico induzido por LPS em camundongos.	(26)	O extrato inibiu significativamente a produção de óxido nítrico e prostaglandina E2 induzida por LPS de maneira dose-dependente, com inibição maior que 65% na dose de 50 µg/mL. Além disso, exibiu atividade anti-inflamatória significativa nos 2 modelos animais testados. No primeiro, o extrato reduziu o processo inflamatório quando comparado com o grupo controle, de forma dose dependente. Na dose de 200 mg/kg, o efeito foi semelhante ao produzido por diclofenaco 30 mg/kg. No modelo de choque endotóxico, o extrato pareceu exercer um efeito protetor contra choque séptico em camundongos.

Preparação vegetal	Posologia/ Concentração	Modelo experimental	Ref.	Principais conclusões
Extrato aquoso de folhas de <i>P. guajava</i> L. (DER 10:0,67)	31,25 - 1000 µg/mL	Método de desnaturação de albumina séria bovina e de albumina de ovo, <i>in vitro</i> .	(251)	Para o ensaio que utilizou albumina de ovo, maior taxa de inibição foi encontrada utilizando concentrações de 125 µg/mL; para albumina séria bovina, maiores taxas de inibição foram encontradas nas concentrações de 500 µg/mL. A atividade anti-inflamatória do derivado vegetal, no ensaio que utilizou a albumina do ovo, foi 30 vezes maior que o fármaco de referência utilizado (diclofenaco sódico), enquanto no ensaio que usou albumina séria bovina, os resultados encontrados para o grupo teste foram equivalentes ao controle positivo.
Extrato etanólico padronizado de folha de <i>P. guajava</i> (2,0% de ácido elágico, 1,0% quercetinas, 0,2% de catequinas).	Dieta contendo menor (0,2%) e maior (0,5%) dose de extrato vegetal.	Modelo de osteoartrite (OA) induzida por transecção do ligamento cruzado anterior em ratos (TLCA). Os ratos foram divididos em grupo: G1: controle; G2: 0,2% do extrato na dieta; G3: 0,5% do extrato na dieta; e G4: ratos submetidos à cirurgia.	(252)	A dieta com extrato de folha de <i>P. guajava</i> suprimiu a progressão da osteoartrite em ratos com transecção do ligamento cruzado anterior por meio da inibição da destruição articular precoce mediada por ácido elágico.
Extrato hidroalcolólico (95%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER 11:1).	Doses de 250 e 500 mg/kg	1. Inflamação aguda pelo edema de pata de rato induzido por carragenina. 2. Inflamação subaguda pelo método da bolsa de Granuloma. 3. Modelo de inflamação crônica pelo método da artrite induzida por adjuvante de Freund.	(29)	O extrato vegetal mostrou atividade anti-inflamatória significativa. Houve inibição significativa do edema e da formação de exsudato na pata dos animais dos grupos tratados com o extrato e aspirina em comparação com os não tratados. A regulação negativa do índice de artrite também foi significativa nos grupos tratados, em comparação com o grupo não tratado.
Extratos aquoso e hidroacetônico (acetona 70%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER não informada).	Doses de 50, 100 e 200 mg/kg (p.o.)	1. Peritonite induzida por carragenina. 2. Teste da placa quente. 3. Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético.	(28)	Todas as concentrações dos extratos testadas reduziram o número de leucócitos no exsudato peritoneal, quando comparados ao grupo placebo. Os extratos não apresentaram atividade analgésica central e somente o extrato hidroacetônico (50 mg/kg) mostrou atividade significativa na analgesia periférica.
Extrato hidrometanólico (metanol 50%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER 5:1).	Doses de 5, 10 e 15 mg/kg	Modelo animal experimental de hemólise de eritrócitos induzida pelo calor.	(253)	O extrato inibiu a hemólise de forma dependente de dose e semelhante à aspirina, na mesma concentração (10 mg/kg).
Extrato etanólico de folhas de <i>P. guajava</i> (DER não informada).	Doses de 250 - 750 µg/mL	Modelo experimental de hemólise de membrana (HRBC).	(254)	Estabilização máxima da membrana foi de 50%, na maior dose testada (750 µg/mL). Para o controle positivo (diclofenaco, 100 µg/mL), essa porcentagem foi de 91,2%.
Extrato metanólico das folhas de <i>P. guajava</i> (DER 6,7:1) e as frações hexânica, diclorometanólica, acetato de etila, n-butanólica e aquosa.	0-100 µg/mL	Atividade inibitória da produção de óxido nítrico (NO), por células RAW 264.7 estimuladas com LPS.	(27)	O extrato metanólico diminuiu a produção de NO de maneira dependente da concentração e, na maior dose testada, a concentração de NO foi igual ao controle. A fração n-butanólica foi a mais potente dentre as frações testadas.

Preparação vegetal	Posologia/ Concentração	Modelo experimental	Ref.	Principais conclusões
Extrato metanólico (DER não informada) de folhas de <i>P. guajava</i> (pré-extraídas com mistura contendo diclorometano e metanol 1:1).	62,5 µg/mL	Ativação do fator de transcrição nuclear (NF-κB). Os testes foram realizados em fibroblastos L9295A transfectados com genes repórteres, contendo IL-6 ou gene repórter da luciferase NFB recombinante.	(127)	O derivado vegetal mostrou clara inibição da expressão gênica do gene repórter NFB, revelando potencial atividade imunomoduladora de NFκB.
Óleos essenciais de folhas de <i>P. guajava</i> .	100 mg/kg	Modelo de pleurisia induzida por LPS, em camundongos. Avaliação da quantidade de leucócitos totais e da migração de neutrófilos e eosinófilos na lavagem pleural de camundongos.	(256)	Os derivados vegetais apresentaram taxas de inibição de migração de eosinófilos entre 67% e 76%, na dose de 100 mg/kg.
Óleo essencial de folhas de <i>P. guajava</i> .	10-350 µg/mL	Inibição da 5-lipoxigenase (5-LOX) determinada espectrofotometricamente.	(257)	A inibição da 5-lipoxigenase (5-LOX) pelo óleo essencial das folhas da espécie vegetal, que apresentou valor de IC ₅₀ de 32,53 µg/mL; para o controle positivo, o IC ₅₀ foi 0,24 µg/mL.
Óleo essencial de folhas de <i>P. guajava</i> .	0,2; 0,4 e 0,8 mL/kg/dia, por 10 dias.	Edema de pata induzido por carragenina em ratos machos e lesão granulomatosa (utilizando pellets de algodão).	(255)	A dose de 0,8 mL/kg do óleo suprimiu o edema em 44 %, valor semelhante ao encontrado para o controle positivo (51,6%). O óleo inibiu a produção de tecido granulomatoso de forma semelhante ao controle positivo.
Óleo essencial de folhas de <i>P. guajava</i> .	100, 200 e 400 mg/kg (p.o).	Teste de contorções induzidas por ácido acético. Teste da formalina. Teste de placa quente.	(258)	O extrato produziu efeito antinociceptivo no teste da formalina. Nas doses de 100 mg/kg e 200 mg/kg, o óleo reduziu a quantidade de lambidas de pata em 72% e 76%, na segunda fase do teste. Na maior dose testada houve redução na primeira (37%) e na segunda fase (81%). Contudo, o óleo essencial não exerceu qualquer efeito significativo no teste da placa de aquecimento.
Extrato etanólico (70%) das folhas de <i>P. guajava</i> , DER 1:5	75 mg/kg	Camundongos infectados foram inoculados individualmente, por via intraesofágica, com cistos de <i>Giardia lamblia</i> . Tratamentos foram iniciados no 6º dia após infecção e continuaram por uma semana. Após o término da terapia, os camundongos foram sacrificados e iniciou-se avaliação da eficácia do tratamento. Estudo imuno-histoquímico duodenal (IHQ) para necrose tumoral fator-alfa (TNF-α) foi avaliado.	(259)	Uma maior expressão de TNF-α foi encontrada no grupo não tratado, enquanto níveis baixos desse marcador foram encontrados nos camundongos tratados com o extrato vegetal. Assim, os autores sugerem ação anti-inflamatória sobre a mucosa duodenal das cobaias.
Fração acetato de etila, obtida a partir de um extrato etanólico (70%) de folhas de <i>P. guajava</i> .	0,372 e 0,186 g/kg	Modelo de pancreatite crônica induzida por ceruleína, em camundongos.	(142)	Os resultados histológicos para os grupos testes mostram redução significativa de infiltrado celular e fibrose. As expressões de NLRP3 e caspase-1 também foram significativamente diminuídas. O tratamento vegetal diminuiu ainda os níveis de genes alvo do inflamação NLRP3, como caspase-1, IL-1 e IL-18.
Extrato de folhas de <i>P. guajava</i> (DER e solvente extrator não informados).	1 cápsula teste (165 mg extrato das folhas de <i>P. guajava</i>) ou placebo, após cada refeição (três vezes ao dia), por 12 semanas.	Estudo clínico piloto paralelo, duplo-cego, realizado em 53 indivíduos japoneses com dor no joelho. Foram definidos dois grupos (teste e placebo), que foram acompanhados por doze semanas.	(260)	A ingestão diária utilizada de extrato vegetal, durante 12 semanas, aliviou a dor no joelho em indivíduos japoneses sem tratamento médico.
Extrato de folhas de <i>P. guajava</i> (DER e solvente extrator não informados), padronizado em 0,33% de flavonóis.	Duas doses de extrato foram avaliadas (3 e 6 mg/dia)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, realizado em 197 mulheres com dismenorria primária. Foram definidos quatro grupos de intervenção: duas doses de extrato; ibuprofeno; placebo. As participantes foram acompanhadas por 4 meses. A principal variável de desfecho foi a intensidade da dor abdominal medida de acordo com uma escala visual analógica (VAS).	(261)	Na maior dose testada, o extrato padronizado reduziu significativamente a dor menstrual em comparação com o tratamento convencional e placebo.

Preparação vegetal	Posologia/Concentração	Modelo experimental	Ref.	Principais conclusões
Folhas (Formulação Gel 3% com extrato de <i>P. guajava</i>).	Dose única. A aplicação do gel se deu diretamente na bolsa periodontal dos 30 sítios selecionados, a partir da introdução de uma cânula. Uma pressão firme dos dedos foi aplicada por 2 minutos para permitir que o gel fluísse uniformemente através da bolsa. O excesso do gel que fluiu para fora da bolsa foi limpo com algodão.	Ensaio clínico randomizado com 15 pacientes, totalizando 30 sítios de análises. Foram avaliados índices de placa, gengival e de sangramento, além da PPD, CAL e testes microbiológicos.	(262)	A administração local de gel contendo 3% do extrato vegetal juntamente com raspagem e alisamento radicular foi eficaz no tratamento de periodontite crônica.

Houve melhora geral significativa nos parâmetros clínicos avaliados durante o período do estudo para o grupo teste, quando comparado ao grupo controle, a saber: redução significativa em índices específicos do local, PPD ($2,74 \pm 0,283$), e ganho em CAL ($2,8 \pm 0,152$) nos locais de teste em três meses. Houve também melhorias nos parâmetros microbiológicos. Os resultados mostram que o uso adjuvante do gel contendo o extrato vegetal é eficaz no tratamento da periodontite crônica (262).

SEGURANÇA TOXICOLÓGICA

Toxicidade de dose única. Um estudo toxicológico agudo avaliou as folhas de *P. guajava*, em dois modelos experimentais: 1) dose letal média (DL_{50}) em camundongos suíços e; 2) toxicologia alternativa (classes tóxicas agudas) em ratos Wistar. Nenhuma morte ocorreu com a utilização de doses até 2.000 mg/kg, e os resultados histológicos não sugeriram danos atribuíveis à toxicidade do material vegetal testado (263).

O extrato aquoso de folhas da espécie (DER não informada), administrado por via oral em camundongos, apresentou DL_{50} superior a 20,0 g/kg (264). Em outro estudo, o infuso (DER 9:1), foi administrado a camundongos e ratos, nas doses de 1 g/kg, 2,5 g/kg e 5 g/kg, p.o. Nenhum dos animais foi a óbito em até 14 dias após a administração, mesmo na maior dose. Não

foram observadas alterações comportamentais em comparação com o grupo controle (265).

Extratos de raízes e de folhas de *P. guajava* foram avaliados quanto à toxicidade a partir de uma dose única de 2000 mg/kg em ratos Wistar. Os extratos aquoso e etanólico (DER não informadas) não induziram mortalidade nos ratos tratados. Nenhum efeito significativo nos parâmetros hematológicos e bioquímicos foi observado em comparação ao grupo controle. Contudo, o extrato etanólico das raízes reduziu os valores de AST, apesar de os dados histológicos hepáticos e renais não mostrarem qualquer alteração (266).

Um extrato metanólico de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi administrado na dose de 5000 mg/kg (p.o) e não causou óbito ou sinais clínicos de toxicidade nos animais testados (ratos de ambos os sexos). Os animais foram observados durante 14 dias e nenhuma alteração histopatológica do fígado e rins mostrou alterações preocupantes. Os parâmetros hematológicos permaneceram na faixa do grupo controle. A DL_{50} do extrato foi estimada como sendo maior que 5000 mg/kg (267).

A administração oral de 100–500 mg/kg de um extrato aquoso de folhas de *P. guajava* (DER não informada) em ratos Wistar foi avaliada e não mostrou efeitos tóxicos significativos nos animais após 72 h. Insônia e aparente irritabilidade foram observadas em alguns animais, apenas com a utilização das maiores doses (400 e 500

mg/kg) (11). Outro estudo mostrou que a DL_{50} de um extrato aquoso das folhas da planta (DER 40:1) foi de 1534 mg/kg (31). A administração oral, em camundongos, de um extrato etanólico de folhas de *P. guajava* (DER não informada), nas doses 300 mg/kg, 2000 mg/kg e 5000 mg, mostrou que, até a dose de 2000 mg/kg, não foram observados óbitos (268).

A ação nefrotóxica de um extrato hidroetanólico (etanol a 80%) de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi avaliada e análises bioquímicas mostraram concentrações de ureia e creatinina sérica aumentadas no grupo tratado, quando comparadas com o grupo controle. Apesar disso, os níveis de sódio e potássio séricos mantiveram-se inalterados, com exceção dos dias 5 e 7, nos quais foi observada uma redução significativa do sódio sérico nos animais tratados, em comparação com o grupo controle. A análise histopatológica do fígado mostrou inflamação e necrose leves no trato portal dos animais tratados, avaliados nos dias 1 e 3. Foi observada congestão do trato portal no dia 5 e necrose hepática difusa, no dia 7. Quanto aos rins, no dia 1 não foi observada qualquer lesão; contudo, nos dias 3, 5 e 7 foi observada congestão leve dos vasos e túbulos (269).

Oguerri e cols. (2014) avaliaram a toxicidade hepática de um extrato aquoso de folhas de *P. guajava* (DER 10:1) em ratos com diabetes induzida por aloxano (i.p.) e não constataram qualquer alteração na atividade das enzimas hepáticas fosfatase alcalina (ALP), ALT e AST, nos grupos tratados, quando comparados aos grupos controles. Contudo, houve uma redução da atividade no grupo composto por animais diabéticos não tratados, o que sugere, por outro lado, uma possível ação hepatoprotetora do extrato (270).

Carvalho e cols. (2002) determinaram a toxicidade aguda e a DL_{50} de um extrato hidroalcoólico (etanol 70%) de caule e de folhas de *P. guajava* (DER não informada). Para o estudo toxicológico, trinta e seis camundongos *Mus musculus* receberam o derivado por via intraperitoneal e os resultados sugeriram que a atividade tóxica do extrato hidroalcoólico não foi relevante ($DL_{50}=779,17$ mg/kg) (271).

Toxicidade de dose repetida. Em teste de toxicidade de dose repetida, um extrato hidroalcoólico (etanol 80%) de folhas de *P. guajava* (DER 40:1) foi avaliado frente a suas ações sobre as enzimas consideradas marcadores das funções hepáticas e renais em ratos. Doses diárias (durante 7 dias) de 150 mg/kg do extrato foram administradas ao grupo teste (n=20). As análises bioquímicas e histopatológicas mostraram que a administração do extrato afetou as atividades enzimáticas de ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), ALP (fosfatase alcalina) e ACP (8-fosfatase ácida) e também induziu seu extravasamento para o compartimento extracelular (272).

Um extrato aquoso de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi administrado, por gavagem, a 128 ratos de ambos os sexos. As doses utilizadas foram de 0,2, 2,0 e 20,0 g/kg/dia (1, 10 e 100 vezes a dose terapêutica normal para o tratamento de diarreia) durante 6 meses. Os resultados mostraram que, ao final do tratamento, o ganho de peso corporal em ratos machos tratados, foi menor. Ainda nos ratos, foram observados aumentos significativos de glóbulos brancos, na dosagem de ALP e de transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e nos níveis de ureia, enquanto os níveis de sódio e o colesterol séricos apresentaram-se reduzidos, indicando hepatotoxicidade nos ratos. Nas fêmeas tratadas, os níveis de sódio, potássio e albumina séricos estavam aumentados e plaquetas e globulina sérica apresentaram-se reduzidas. A análise histopatológica mostrou leve hidronefrose, tanto no grupo tratado, quanto no grupo controle, de machos. Contudo, nas fêmeas tratadas, adicionalmente, a ocorrência de nefrocalcinose e pielonefrite crônica foi observada (264).

As doses 3200 e 6400 mg/kg de um extrato metanólico de folhas de *P. guajava* (DER 4:1) foram avaliadas em ratos, durante 14 dias. Não houve diferença entre os grupos (tratados e o controle) quanto ao peso corporal, temperatura corporal, ingesta de ração e água. Além disso, não houve óbitos nas primeiras 72 h de observação (273). Outro derivado das folhas da espécie, um extrato aquoso (DER 10:1), foi avaliado em ratos, de ambos os sexos, durante 30 dias e também

não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto aos seguintes parâmetros: níveis séricos de ALT, AST, ALP, albumina sérica e proteína sérica total. A análise histopatológica do fígado mostrou que o tecido estava bem preservado, o citoplasma não estava vacuolado e os sinusoides bem demarcados. Nenhuma área de infiltração inflamatória e mudanças degenerativas foi observada, indicando integridade hepática (274).

Um extrato hidroetanólico (etanol a 75%) de folhas de *P. guajava* (DER 1:3 p/v) foi avaliado quanto aos efeitos no desenvolvimento de coelhos. Concentrações de 1, 2 e 3 mL/kg do extrato foram testadas e nenhuma causou alterações na ingestão de ração diária dos animais, que foram acompanhados até a 13ª semana de idade. Os grupos que utilizaram as maiores concentrações de extrato como suplementação tiveram maior taxa de desenvolvimento, com maior porcentagem de carcaça. O extrato não afetou a concentração de proteínas plasmáticas e reduziu os níveis de metabólitos lipídicos, exceto LDL. Houve redução significativa dos níveis de MDA e das células brancas (WBC) nos grupos que utilizaram 2 e 3 mL/kg do extrato. A concentração de hemoglobina, volume celular (PCV) e o número de células vermelhas (RBC) e de plaquetas não foram afetados (275).

Genotoxicidade. A avaliação genotóxica de dois extratos, um aquoso (DER 78,6:1) e um hexânico (DER 19:1), obtidos a partir das folhas secas pulverizadas de *P. guajava*, foi realizada em um sistema de teste de indução de segregação somática de curto prazo, *in vitro*, utilizando *Aspergillus nidulans*, linhagem D-30 (portador de 4 mutações recessivas para a cor dos conídios, considerado marcador de agentes genotóxicos); além da realização de ensaio de micronúcleos na medula óssea de camundongo. No ensaio utilizando a cepa fúngica, não foram observados efeitos genotóxicos nas concentrações estudadas dos extratos aquoso (0,0012 – 1,273 mg/mL de meio de cultivo) e hexânico (0,053 – 0,530 mg/mL de meio de cultivo). Os resultados obtidos a partir do ensaio de micronúcleos, não mostraram diferenças significativas no índice de citotoxicidade medular e na frequência de indu-

ção de micronúcleos, em termos de sexo, dose e interação sexo x dose e sugeriram ausência de genotoxicidade e efeito mutagênico nos extratos testados (263).

A avaliação de possíveis efeitos genotóxicos de um extrato aquoso de folhas de *P. guajava*, obtido por maceração (DER não informada), foi realizada em pontas de raízes de *Allium cepa*. O extrato, avaliado nas concentrações 0,01, 0,03, 0,06, 0,08 e 11,0 g/mL, mostrou inibição do crescimento da raiz dependente da concentração do extrato. O índice mitótico para o controle (sem tratamento) foi de 6,4%; de 6,0 % para a concentração de 0,01 g/mL do extrato; 2,0% para 0,03 g/mL; 4,2 % para 0,06 g/mL; 2,4% para a concentração de 0,08 g/mL; e 1,1 % para a concentração de 11 g/mL. Algumas aberrações cromossômicas foram observadas (cromossomos vagantes, c-mitose, células binucleadas, entre outras) (276).

O potencial genotóxico de duas concentrações de uma infusão de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi avaliado, por três métodos: em *Allium cepa*, por meio da análise de células meristemáticas provenientes de pontas de raízes tratadas; em células de medula óssea de ratos Wistar; e em linfócitos de sangue humanos. A concentração mais elevada (26,2 mg/mL) causou uma inibição da divisão celular nas células da ponta da raiz da cebola. Contudo, houve recuperação da divisão celular após a descontinuação do tratamento. Nenhuma alteração estatisticamente significativa foi encontrada, tanto no ciclo celular quanto no número de alterações cromossômicas, após os tratamentos, em células de rato ou em cultura de linfócitos humanos após os tratamentos (277).

A avaliação dos efeitos de uma infusão de *P. guajava* na germinação, pontas de raízes e células meristemáticas de *Latuca sativa* mostrou potencial efeito genotóxico da planta. As investigações foram realizadas para cinco concentrações de infusão, correspondendo a 2,5; 5,0; 10,0; 20,0 e 40,0 g de folhas, por 1 litro de infusão, preparada a partir de três variedades cultivares de goiaba (Paluma, Pedro Sato e Roxa). A germinação de sementes e o crescimento de raízes em *L. sativa* expostas à infusão diminuíram com o aumento

da concentração do derivado, independente da cultivar testada. Para o índice mitótico, nenhuma diferença estatística foi observada. Contudo, houve um aumento significativo na frequência de alterações do ciclo celular, especialmente para as concentrações mais altas. Assim, os autores sugeriram que a espécie vegetal não deve ser utilizada de forma indiscriminada na medicina popular (279). Contudo, é importante ressaltar que as alterações observadas se concentraram nas maiores doses. Em um estudo semelhante, o extrato fluido (etanol a 40%) de folhas *P. guajava* mostrou ausência de atividade genotóxica até a concentração de 0,856 mg/mL (279).

CONCLUSÃO

Os extratos obtidos a partir das folhas de *P. guajava* têm sido estudados por seus altos níveis de compostos e suas possíveis ações biológicas. Numerosos compostos químicos bioativos presentes em derivados da espécie vegetal, como flavonoides, triterpenoides, sesquiterpenos, glicosídeos, alcaloides e saponinas desempenham papel fundamental no tratamento de diversos processos patológicos.

As folhas de *P. guajava* possuem características peculiares que promovem diversas aplicações

como componente vegetal promissor na pesquisa medicinal. Alguns estudos trazem resultados experimentais que corroboram o uso tradicional das folhas de *P. guajava* L. no tratamento de inflamações. Todavia, muitos estudos deixam lacunas consideráveis, como por exemplo, os que carecem de informações detalhadas sobre os métodos de uso, tipo de preparo e administração.

Assim, derivados das folhas de *P. guajava* L., com suas múltiplas propriedades medicinais, precisam ser mais desenvolvidos para maior aplicabilidade. Em estudos futuros, a identificação e isolamento de substâncias químicas ativas da espécie vegetal para o desenvolvimento de produtos específicos, além da realização de ensaios clínicos abrangentes e robustos, pode garantir maior segurança na utilização de derivados foliares da espécie vegetal no tratamento de doenças inflamatórias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade de Brasília, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 441203/2017-5) e pela bolsa concedida à doutoranda à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF, processo 193-00001149/2021-92).

REFERÊNCIAS

1. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas Medicinais no Brasil nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum. 2002.
2. Gilbert B, Ferreira JLP, Alves LF. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba: ABIFITO/Sépie Editora e Gráfica.; 2005.
3. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6a ed. 6, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
4. TROPICOS (<http://www.tropicos.org>) [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2019 [cited 10 de agosto 2019].
5. WHO. Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2009. 456 p.
6. BRASIL. Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil. 1a ed. Silva RADS, editor. São Paulo: Companhia Editora Nacional; 1929.
7. BRASIL. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016. 136 p.
8. BRASIL. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. edição, editor. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021.
9. Lin J, Puckree T, Mvelase TP. Anti-diarrhoeal evaluation of some medicinal plants used by Zulu traditional healers. J Ethnopharmacol. 2002;79:53-56. DOI:10.1016/S0378-8741(01)00353-1.

10. Lutterodt GD. Inhibition of Microlax-induced experimental diarrhoea with narcotic-like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. *J Ethnopharmacol.* 1992;37:151-157. DOI:10.1016/0378-8741(92)90073-Z.
11. Etuk EU, Francis UU. Acute Toxicity and Efficacy of *Psidium guajava* Leaves Water Extract on *Salmonella Typhi* Infected Wistar Rats. *Pak J Biol Sci.* 2003;6(3):195-197. DOI:10.3923/pjbs.2003.195.197.
12. Birdi T, Krishnan GG, Kataria S, Gholkar M, Daswani P. A randomized open label efficacy clinical trial of oral guava leaf decoction in patients with acute infectious diarrhoea. *J Ayurveda Integr Med* 2020;11:163-172. DOI:10.1016/j.jaim.2020.04.001.
13. Shetty S, Shankarapillai R, Vivekanandan G, Shetty RM, Reddy CS, Reddy H, Mangaleka SB. Evaluation of the Efficacy of Guava Extract as an Antimicrobial Agent on Periodontal Pathogens. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19(6):690-697. DOI:10.5005/jp-journals-10024-2321.
14. Mehta VV, Rajesh G, Rao A, Shenoy R, Mithun Pai BH. Antimicrobial Efficacy of *Punica granatum* mesocarp, *Nelumbo nucifera* Leaf, *Psidium guajava* Leaf and *Coffea Canephora* Extract on Common Oral Pathogens: An In-vitro Study. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(7):ZC65-ZC68. DOI:10.7860/JCDR/2014/9122.4629.
15. Vignesh R, Rekha CV, Baghkomeh PN, Annamalai S, Sharmin D. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of an alternative natural agent for disinfection of toothbrushes. *Eur J Dentistry.* 2017;11(1):111-116. DOI:10.4103/ejd.ejd_196_16.
16. Nayak N, Varghese J, Shetty S, Bhat V, Durgekar T, Lobo R, Nayak UY, U V. Evaluation of a mouthrinse containing guava leaf extract as part of comprehensive oral care regimen - a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:1-10. DOI:1186/s12906-019-2745-8.
17. Wet H, Nkwanyana MN, van Vuuren SF. Medicinal plants used for the treatment of diarrhoea in northern Maputaland, KwaZulu-Natal Province, South Africa. *J Ethnopharmacol.* 2010;130(2):284-289. DOI:10.1016/j.jep.2010.05.004.
18. Ahmad F, Ismail G. Medicinal plants used by Kadazandusun communities around Crocker Range. *ARBEC.* 2003;1(3):1-10.
19. Madikizela B, Ndhkala AR, Finnie JF, Van Staden J. Ethnopharmacological study of plants from Pondoland used against diarrhoea. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(1):61-71. DOI:10.1016/j.jep.2012.01.053.
20. Stark TD, Mtui DJ, Balemba OB. Ethnopharmacological Survey of Plants Used in the Traditional Treatment of Gastrointestinal Pain, Inflammation and Diarrhea in Africa: Future Perspectives for Integration into Modern Medicine. *Animals.* 2013;3:158-227. DOI:10.3390/ani3010158.
21. Rawat P, Singh PK, Kumar V. Evidence based traditional anti-diarrheal medicinal plants and their phytochemicals. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:1453-1464. DOI:10.1016/j.biopha.2017.11.147.
22. Bisi-Johnson MA, Obi CL, Samuel BB, Eloff JN, Okoh AI. Antibacterial activity of crude extracts of some South African medicinal plants against multidrug resistant etiological agents of diarrhoea. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):321. DOI:10.1186/s12906-017-1802-4.
23. Oh WK, Lee CH, Lee MS, Bae EY, Sohn CB, Oh H, Kim BY, Ahn JS. Antidiabetic effects of extracts from *Psidium guajava*. *J Ethnopharmacol.* 2005;96(3):411-5. DOI:10.1016/j.jep.2004.09.041.
24. Shen SC, Cheng Fc Fau - Wu N-J, Wu NJ. Effect of guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *Phytother Res* 2008;22:1458-1464. DOI:10.1002/ptr.2476.
25. Tella T, Masola B, Mukaratirwa S. The effect of *Psidium guajava* aqueous leaf extract on liver glycogen enzymes, hormone sensitive lipase and serum lipid profile in diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2441-2446. DOI:10.1016/j.biopha.2018.11.137.
26. Jang M, Jeong S-W, Cho SK, Ahn KS, Lee JH, Yang DC, Kim J-C. Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of guava (*Psidium guajava* L.) leaves in vitro and in vivo. *J Med Food.* 2014;17(6):678-685. DOI:10.1089/jmf.2013.936.
27. Kim MH, Kim JN, Han SN, Kim HK. Ursolic acid isolated from guava leaves inhibits inflammatory mediators and reactive oxygen species in LPS-stimulated macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015;37(3):228-235. DOI:10.3109/08923973.2015.1021355.
28. Araújo AA, Soares LAL, Assunção Ferreira MR, Souza Neto MA, Silva GR, Araújo RF, Guerra GCB, Melo MCN.

- Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone–water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. J Ethnopharmacol. 2014;156(1):88-96. DOI:10.1016/j.jep.2014.07.031.
29. Dutta S, Das S. A study of the anti-inflammatory effect of the leaves of *Psidium guajava* Linn. on experimental animal models. Pharmacognosy Res. 2010;2(5):313-317. DOI:10.4103/0974-8490.72331.
 30. Cáceres A. Vademécum Nacional de Plantas Medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria; 2009. 318 p.
 31. Ojewole JA, Awe Eo Fau - Chiwororo WDH, Chiwororo WD. Antidiarrhoeal activity of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rodents. J Smooth Muscle Res 2008;44(6):195-207. DOI: 10.1540/jsmr.44.195.
 32. Gutierrez RM, Mitchell S Fau - Solis RV, Solis RV. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. J Ethnopharmacol. 2008;117:1-27. DOI:10.1016/j.jep.2008.01.025.
 33. Morais-Braga MFB, Sales DL, Santos Silva F, Chaves TP, Bitu VCN, Avilez WMT, et al. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC. potentiate the effect of antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Eur J Integr Med. 2016;8(5):683-687. DOI:10.1016/j.eujim.2016.07.001.
 34. Winsa H. Property of *Psidium guajava* L. Leaves in Treatment of Diarrhea. Maranatha J Med Health. 2002;1(2):1-5.
 35. Semenya SS, Maroyi A. Medicinal plants used by the Bapedi traditional healers to treat diarrhoea in the Limpopo Province, South Africa. J Ethnopharmacol. 2012;144(2):395-401. DOI:10.1016/j.jep.2012.09.027.
 36. Kisangau DP, Lyaruu HVM, Hosea KM, Joseph CC. Use of traditional medicines in the management of HIV/AIDS opportunistic infections in Tanzania: a case in the Bukoba rural district. J Ethnobiol Ethnomed. 2007;3(1):29. DOI:10.1186/746-4269-3-29.
 37. Rahman AHMM, Anisuzzaman M, Haider S, Ahmed F, Islam AKMR, Naderuzzaman ATM. Study of Medicinal Plants in the Graveyards of Rajshahi City. J Agric Biol Sci. 2008;4(1):70-74.
 38. Shanmugam S, Annadurai M, Rajendran K. Ethnomedicinal plants used to cure diarrhoea and dysentery in Pachalur hills of Dindigul district in Tamil Nadu, Southern India. J Appl Pharm Sci. 2011;1(08):94-97.
 39. Rahman AHMM. Ethno-botanical Survey of Traditional Medicine Practice for the Treatment of Cough, Diabetes, Diarrhea, Dysentery and Fever of Santals at Abdullahpur Village under Akkelpur Upazilla of Joypurhat District, Bangladesh. Biomed Pharmacother. 2013;1(2):27-30. DOI:10.12691/bb-1-2-6.
 40. Njume C, Goduka NI. Treatment of Diarrhoea in Rural African Communities: An Overview of Measures to Maximise the Medicinal Potentials of Indigenous Plants. Int J Environ Res Public Health. 2012;9(11):3911-3933. DOI:10.390/ijerph9113911.
 41. Díaz-de-Cerio E, Verardo V, Gómez-Caravaca AM, Fernández-Gutiérrez A, Segura-Carretero A. Health Effects of *Psidium guajava* L. Leaves: An Overview of the Last Decade. Int J Mol Sci. 2017;18(4):897. DOI:10.3390/ijms18040897.
 42. Amri E, Kisangau D. Ethnomedicinal study of plants used in villages around Kimboza forest reserve in Morogoro, Tanzania. J Ethnobiol Ethnomed. 2012;8(1):1. DOI:10.1186/746-4269-8-1.
 43. Anbuselvi S, Jeyanthi R. Phytochemical Biochemical and Antimicrobial Activity of *Psidium Guajava* Leaf Extract. J Pharm Sci Res. 2017;9(12):2431-2433.
 44. Palombo EA. Phytochemicals from traditional medicinal plants used in the treatment of diarrhoea: modes of action and effects on intestinal function. Phytother Res. 2006;20(9):717-24. DOI:10.1002/ptr.907.
 45. Chaudhary N, Tripathi S. A review on multipurpose plant: *Psidium guajava*. Int J Pharmacogn Phytochem Res. 2014;6(1):118-121.
 46. Chinsebu KC, Hedimbi M. An ethnobotanical survey of plants used to manage HIV/AIDS opportunistic infections in Katima Mulilo, Caprivi region, Namibia. J Ethnobiol Ethnomed. 2010;6(1):25. DOI:10.1186/746-4269-6-25.
 47. Chukwuma EC, Soladoye MO, Feyisola RT. Traditional medicine and the future of medicinal Plants in Nigeria. J Med Plant Res. 2015;3(4):23-29.
 48. Cole AT, Kayode J. Healing From Households: Urban Trees in the Management of Diarrhea and Dysentery in Ijesa Region, Nigeria. Bio-Science Res Bull. 2020;36(2):64-69. DOI:10.5958/2320-3161.2020.00009.7.
 49. Metwally AM, Omar AA, Ghazy NM, Harraz FM, El Sohafy SM. Monograph of *Psidium guajava* L. leaves. Pharmacogn J. 2011;3(21):89-104. DOI:10.5530/pj.2011.21.17.

50. Shittu OB, Ajayi OL, Bankole SO, Popoola TOS. Intestinal ameliorative effects of traditional Ogi-tutu, *Vernonia amygdalina* and *Psidium guajava* in mice infected with *Vibrio cholera*. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):620-628. DOI:10.4314/ahs.v16i2.33.
51. Jahan R, Jannat K, Shoma JF, Khan MA, Shekhar HU, Rahmatullah M. Drug Discovery and Herbal Drug Development: A Special Focus on the Anti-diarrheal Plants of Bangladesh. In: Sen S, Chakraborty R, editors. *Herbal Medicine in India: Indigenous Knowledge, Practice, Innovation and its Value*. Singapore: Springer Singapore; 2020. p.363-400. DOI:10.1007/978-981-13-7248-3_23.
52. Thiel AM, Quinlan MB. Maya Medicinal Fruit Trees: Q'eqchi' Homegarden Remedies. *Econ Bot*. 2020;2020:1-7. DOI:10.1007/s12231-020-09506-z.
53. Amuri B, Maseho M, Simbi L, Duez P, Byanga K. Ethnobotanical survey of herbs used in the management of diabetes mellitus in Southern Katanga Area/DR Congo. *Pan Afr Med J*. 2018;30:218. DOI:10.11604/pamj.2018.30.218.718.
54. Abujam S, Shah R. Study on the ethnomedicinal system of local people of Dibrugarh, Assam. *J Pharm Innov*. 2012;2(2):17-28.
55. Borah PK, Gogoi P, Phukan AC, Mahanta J. Traditional medicine in the treatment of gastrointestinal diseases in upper Assam. *J Pharm Innov*. 2006;5(4):510-512.
56. Farhana A, Hossain M. Proximate analysis, phytochemical screening and antioxidant activity of *Psidium guajava* leaves growing in coastal area of Bangladesh. *World J Pharm Pharm Sci*. 2015;4(5):140-151.
57. Lemos ICS, Silva LG, Delmondes GA, Lima CNF, Fernandes GP, Barbosa R, et al. Natural resource use in traditional community for the treatment of diarrheal diseases in children from the Northeast of Brazil. *J Med Plant Res*. 2016;4(1):30-34.
58. Bisi-Johnson MA, Obi CL, Kambizi L, Nkomo M. A survey of indigenous herbal diarrhoeal remedies of OR Tambo district, Eastern Cape Province, South Africa. *Afr J Biotechnol*. 2010;9(8):1245-1254. DOI:10.5897/AJB09.1475.
59. Mohapatra SS, Sarma J, Roy RK, Panigrahi S, Ganguly SJ. Ethnomedicinal Plants Used in Balasore District of Odisha: A Comprehensive Report. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2018;7(1):1959-1963. DOI:10.20546/ijcmas.2018.701.237.
60. Rahman AHMM, Keya MA. Traditional Medicinal Plants Used by Local People at the Village Sabgram under Sadar Upazila of Bogra District, Bangladesh. *Int Res J Plant Sci*. 2015;3(2):31-37. DOI:10.12691/plant-3-2-2.
61. Khan SU, Khan RU, Mehmood S, Khan A, Ullah I, Bokhari TZ. Medicinal Plants Used to Cure Diarrhea and Dysentery by the Local Inhabitants of District Bannu, Khyber Pakhtoonkhwa, Pakistan. *Adv Pharm Ethnomed*. 2013;1(1):15-18.
62. Sharaibi OJ, Osuntogun OS. Ethnomedicinal information and phytochemical screening of medicinal plants used in the treatment of diarrhea in Lagos State, Nigeria. *Eur J Med Plants*. 2017;19(4):1-7. DOI:10.9734/EJMP/2017/26815.
63. Chimire K, Bastakoti RR. Ethnomedicinal knowledge and healthcare practices among the Tharus of Nawalparasi district in central Nepal. *For Ecol Manage*. 2009;257(10):2066-2072. DOI:10.1016/j.foreco.2009.01.039.
64. Henry SC, Francis A, Kofi A. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diarrhoea and skin ulcer in the Brong Ahafo region of Ghana. *J Med Plant Res*. 2013;7(44):3280-325. DOI:10.5897/JMPR2013.5170.
65. Arquion R. Ethnobotanical Study of Medicinal Plants for Diarrhea in Agusan del Sur, Philippines. *Int J Ecol Conserv*. 2016;18(1):138-162. DOI:10.7718/ijec.v18i1.1115.
66. Magassouba FB, Diallo A, Kouyaté M, Mara F, Mara O, Bangoura O, Camara A, Traoré S, Diallo AK, Zaoro M, Lamah K, Diallo S, Camara G, Traoré S, Kéita A, Camara MK, Barry R, Kéita S, Oularé K, Barry MS, Donzo M, Camara K, Toté K, Berghe DV, Totté J, Pieters L, Vlietinck AJ, Baldé AM. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of some plants used in Guinean traditional medicine. *J Ethnopharmacol*. 2007;114(1):44-53. DOI:10.1016/j.jep.2007.07.009.
67. Noumi E, Yomi A. Medicinal plants used for intestinal diseases in Mbalmayo Region, Central Province, Cameroon. *Fitoterapia*. 2001;72(3):246-254. DOI:10.1016/S0367-326X(00)00288-4.
68. Barbalho SM, Farinazzi-Machado FMV, Goulart RdA, Brunnati ACS, Machado AM, Ottoboni B, Nicolau CCT. *Psidium Guajava* (Guava): A Plant of Multipurpose Medicinal Applications. *MedArom Plants*. 2012;1(4):1-6. DOI:10.4172/2167-0412.1000104.
69. Barrett B. Medicinal Plants of Nicaragua's Atlantic Coast. *Econ Botany*. 1994;48(1):8-20. DOI:10.1007/BF02901375.

70. Namsa ND, Tangjang S. Natural pharmacopoeia used in traditional system of medicine for the treatment of diarrhoea in Arunachal Pradesh. *Med Plants*. 2011;3(3):1-11. DOI:0.5958/j.0975-4261.3.3.032.
71. Komiazky M, Palczewska M, Sitkiewicz I, Groves P. Use of Plant Extracts to Control and Treat AB5 Enterotoxin-Related Diarrhea. *Pol J Microbiol*. 2014;63(1):3-14.
72. Rahman AHMM, Kabir EZMF, Sima SN, Sultana RS, Nasiruddin M, Zaman ATMN. Study of an Ethnobotany at the Village Dohanagar, Naogaon. *J Appl Sci*. 2010;6(9):1466-1473.
73. Palombo EA. Traditional Plants and Herbal Remedies Used in the Treatment of Diarrheal Disease: Mode of Action, Quality, Efficacy, and Safety Considerations. In: Aqil IAF, Owais M, eds. *Modern Phytomedicine: Turning Medicinal Plants into Drugs*; Wiley; 2006. p. 247-384.
74. Chassagne F, Butaud J, Torrente F, Conte E, Ho R, Raharivelomanana P. Polynesian medicine used to treat diarrhea and ciguatera: An ethnobotanical survey in six islands from French Polynesia. *J Ethnopharmacol*. 2022;292:1-17. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115186.
75. Agra M, Freitas P, Barbosa-Filho J. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn*. 2007;17:114-140. DOI:10.1590/S0102-695X2007000100021.
76. Matos FJA. *Plantas Medicinais – Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil 2ª*, editor. Fortaleza: Imprensa Universitária UFC2000. 346 p.
77. BRASIL. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 10, de 09 de março de 2010. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)*. 2010.
78. Panizza ST, Veiga RS, Almeida C. *Uso tradicional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. 1, editor. São Luiz, MA: CONBRAFITO; 2012.
79. Lozoya X, Reyes-Morales H, Fau - Chavez-Soto MA, Chavez-Soto Ma Fau - Martinez-Garcia MdC, Martinez-Garcia Mdel C Fau - Soto-Gonzalez Y, Soto-Gonzalez Y Fau - Doubova SV, Doubova SV. Intestinal anti-spasmodic effect of a phyto drug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. *J Ethnopharmacol*. 2002;83:19-24. DOI:10.1016/S0378-8741(02)00185-X.
80. Juárez-Vázquez MC, Carranza-Álvarez C, Alonso-Castro AJ, González-Alcaraz VF, Bravo-Acevedo E, Chamarro-Tinajero FJ, Solano E. Ethnobotany of medicinal plants used in Xalpatlahuac, Guerrero, México. *J Ethnopharmacol*. 2013;148(2):521-527. DOI:10.1016/j.jep.2013.04.048.
81. Lutterrodt GD. Inhibition of Microlax-induced experimental diarrhoea with narcotic-like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. *J Ethnopharmacol*. 1992;37(2):151-157.
82. Lutterrodt GD. Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as a possible mode of action of *Psidium guajava* leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease. *J Ethnopharmacol*. 1989;25:235-241. DOI:10.1016/0378-8741(89)90030-5.
83. Montellano BO. *Empirical Aztec Medicine*. Science, New Series. 1975;188(4185):215-220. DOI: 10.1126/science.1090996.
84. Lipp FJ. Ethnobotany of the Chinantec Indians, Oaxaca, Mexico. *Econ Bot*. 1971;25(3):234-244. DOI:10.1007/BF02860760.
85. Gupta GK, Chahal J, Arora D. *Psidium guajava* Linn: Current Research and Future Prospects. *J Pharm Res* 2011;4(1):42-46.
86. van Vuuren SF, Nkwanyana MN, de Wet H. Antimicrobial evaluation of plants used for the treatment of diarrhoea in a rural community in northern Maputaland, KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15(1):1-8. DOI:10.1186/s12906-015-0570-2.
87. Rout SD, Panda SK. Ethnomedicinal plant resources of Mayurbhanj district, Orissa. *Indian J Tradit Knowl*. 2010;9(1):68-72.
88. Rahman AHMM, Sarker AK. Investigation of Medicinal Plants at Katakhalī Pouroshova of Rajshahi District, Bangladesh and their Appl Ecol Environ Sci. 2015;3(6):184-192. DOI:10.12691/aees-3-6-4
89. Smita R, Sangeeta R, Kumar SS, Soumya S, Deepak P. An Ethnobotanical survey of Medicinal Plants in Semiliguda of Koraput District, Odisha, India. *Res J Recent Sci*. 2013;2(8):20-30. DOI:10.5829/idosi.bri.2012.5.4.502.
90. Martins EEA. *Plantas medicinais*. Viçosa: Editora UFV2000.

91. Matos FJA. Plantas Mediciniais - Guia de seleção e emprego de Plantas Mediciniais do Brasil. Fortaleza: IOCE;1989. 164 p.
92. Duncan EJ. The Guava. Living World, J Trinidad Tobago Field Nat Club. 1982;1981-1982:37-38.
93. Martínez GM, Barajas B. Estudio etnobotánico de las plantas medicinales en el mercado Libertad del área metropolitana de Guadalajara, Jal. Guadalajara: Universidad de Guadalajara; 1991.
94. Pragada PM, Rao DS, Malleboyina V. Study of some ethnomedicinal plants for treatment of dysentery of North Coastal Andhra Pradesh, India. Int J Biosci. 2012;2(1):18-24.
95. Rai PK, Singh SK, Kesari AN, Watal G. Glycaemic evaluation of *Psidium guajava* in rats. Indian j med res. 2007;126:22-27.
96. Akram M, Daniyal M, Ali A, Khan I, Zainab R, Usmanghani K, et al. Current Knowledge and Therapeutic Strategies of Herbal Medicine for Acute Diarrhea. Perspective of Recent Advances in Acute Diarrhea: Intechopen; 2020. p. 1-108. DOI:10.5772/intechopen.82649.
97. Brandão MGL, Cosenza GP, Grael CFF, Netto Jr NL, Monte-Mór RLM. Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. Rev Bras Farmacogn. 2009;19(2 A):478-487. DOI:10.1590/S0102-695X2009000300023.
98. Heinrich M, Ankli A, Frei B, Weimann C, Sticher O. Medicinal plants in Mexico: Healers' consensus and cultural importance. Soc Sci Med. 1998;47(11):1859-1871. DOI:10.016/s0277-9536(98)00181-6.
99. Leonti M, Vibrans H, Sticher O, Heinrich M. Ethnopharmacology of the Popoluca, Mexico: an evaluation. J Pharm Pharmacol. 2001;53(12):1653-1669. DOI:10.211/0022357011778052.
100. Mejía K, Rengifo E. Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana. 2ª, editor. Lima - Peru: Agencia Española de Cooperación Internacional; 2000. 286 p.
101. Mitchell SA, Ahmad MH. A review of medicinal plant research at the University of the West Indies, Jamaica, 1948-2001. West Indian Med J. 2006;55(4):243-269. DOI:10.1590/s0043-31442006000400008.
102. Poll E. Medicinal Plants of Guatemala with Hypoglycemic Effects. Acta Hort. 1999;500:197-202. DOI:10.17660/ActaHortic.1999.500.29).
103. Almeida C, Foletto R, Baldisserotto B. Analysis of anti-diarrhoeic effect of plants used in popular medicine. Rev Saúde Pública. 1995;29(6):429-433. DOI:10.1590/S0034-89101995000600002.
104. Chandra KA, Wanda D. Traditional Method of Initial Diarrhea Treatment in Children. Compr Child Adolesc Nurs. 2017;40(sup 1):128-136. DOI:10.1080/24694193.2017.1386980.
105. Jaradat NA, Ayeshe OI, Anderson C. Ethnopharmacological survey about medicinal plants utilized by herbalists and traditional practitioner healers for treatments of diarrhea in the West Bank/Palestine. J Ethnopharmacol. 2016;182:57-66. DOI:10.1016/j.jep.2016.02.013.
106. Daswani P, Cholkar M, Birdi T. *Psidium guajava*: A single plant for multiple health problems of rural Indian population. Pharmacogn Rev. 2017;11(22):167. DOI:10.4103/phrev.phrev_17_17.
107. Allabi A, Busia K, Ekanmian V, Bakiono F. The use of medicinal plants in self-care in the Agonlin region of Benin. J Ethnopharmacol. 2011;133(1):234-243. DOI:10.1016/j.jep.2010.09.028.
108. Islam MT, Rahman AHMM. Folk medicinal plants used by the Santal tribal practitioners against diarrhea and dysentery in Tanore Upazila of Rajshahi District, Bangladesh. Int J Pharmacogn Phytochem Res. 2018;5(6):360-365. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.
109. Maroyi A. Ethnomedicinal uses of exotic plant species in South-central Zimbabwe. Int J Pharmacol. 2018;17(1):717-7.
110. Pardo O. Estudio comparativo de ocho especies Americanas de uso medicinal en Mozambique [on-line]. In: Chloris Chilensis - Rev Chilena Flora Veget. 1999;6(1). Disponível em: <https://www.chlorischile.cl/mozambique/INTRODUCCION.htm>.
111. Langgaard TJH. Diccionario de medicina domestica e popular Rio de Janeiro, Eduardo e Henrique Laemmert. 1865.
112. Morton JF. Caribbean and Latin American Folk Medicine and Its Influence in the United States. Quart J Crude Drug Res. 1980;18(2):57-75. DOI:10.3109/13880208009065179.
113. Akram M, Iqbal N, Aqeel M, Khalid N, Alamri S, Hashem M, Abrar M, Manan A, Islam W, Noman A. Exploration of medicinal phyto-diversity of the semi-arid area in punjab

- province, Pakistan. *J Anim Plant Sci.* 2020;30:1442-1464. DOI: 10.36899/JAPS.2020.6.0166.
114. Antonio N, Tuasona R. Ethnobotanical and phytochemical study of the medicinal plants used by Kanawan Aytas in Morong, Bataan, Philippines. *Indian J Tradit Knowl.* 2022;21:595-604. DOI:10.56042/ijtk.v21i3.31614.
 115. Alves PM, Leite P, Pereira JV, Pereira LF, Pereira M, Higino JS, Lima EO. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* Linn. (goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação *in vitro*. *Rev Bras Farmacogn.* 2006;16(2):192-196. DOI:10.1590/S0102-695X2006000200010.
 116. Díaz DAI, Arrúa RLD. *Catálogo ilustrado de 80 plantas medicinales del Paraguay.* JICA, editor. Assunción, Paraguay: AGR Sa; 2011. 178 p.
 117. Ravi K, Divyashree P. *Psidium guajava*: A review on its potential as an adjunct in treating periodontal disease. *Pharmacogn Rev.* 2014;8(16):96-100. DOI:10.4103/0973-7847.134233.
 118. Girón LM, Freire V, Alonzo A, Cáceres A. Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *J Ethnopharmacol.* 1991;34(2-3):173-187. DOI:10.1016/0378-8741(91)90035-C.
 119. Chauhan K, Negi S. Anti-Diabetic Property of *Catharanthus roseus* leaves and *Psidium guajava* Leaves. *J Adv Res Ayurveda, Yoga, Unani, Siddha Homeopathy.* 2020;7(1/2):1-5. DOI:10.24321/2394.6547.202001.
 120. Rao RR, Jamir NS. Ethnobotanical studies in Nagaland. I. medicinal plants. *Econ Botany.* 1982;36(2):176-181. DOI:10.1007/BF02858714.
 121. Islam T, Pieroni A, Uddin SB, Faruque MO. Medical ethnobotany of the Marma community of Rangamati district of Bangladesh. *Nord J Bot.* 2021;1-42. DOI: 10.1111/njb.03247.
 122. Roy CK, Kamath JV, Asad M. Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *Indian J Exp Biol.* 2006;44(4):305-311.
 123. Badola HK, Pradhan BK. Plants used in healthcare practices by limboo tribe in south-west of Khangchendzonga biosphere reserve, Sikkim, India. *Indian J Tradit Knowl.* 2013;12(3):355-369.
 124. Abdelrahim SI, Almagboul AZ, Omer MEA, Elegami A. Antimicrobial activity of *Psidium guajava* L. *Fitoterapia.* 2002;73(7):713-715. DOI:10.1016/S0367-326X(02)00243-5.
 125. Giovannini P, Howes M-JR, Edwards SE. Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. *J Ethnopharmacol.* 2016;184:58-71. DOI:10.1016/j.jep.2016.02.034.
 126. Adam M, Ahmed A, Yagi A, Yagi S. Ethnobotanical investigation on medicinal plants used against human ailments in Erkowit and Sinkat areas, Eastern Sudan. *Biodiversitas* 2020;21:3255-3262. DOI:10.13057/biodiv/d210748.
 127. Kaileh M, Berghe WV, Boone E, Essawi T, Haegeman G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J Ethnopharmacol.* 2007;113(3):510-516. DOI:10.1016/j.jep.2007.07.008.
 128. Odoh U, Uzor P, Eze C, Akunne T, Onyegbulam C, Osadebe P. Medicinal plants used by the people of Nsukka Local Government Area, south-eastern Nigeria for the treatment of malaria: An ethnobotanical survey. *J Ethnopharmacol.* 2018;218:1-15. DOI: 10.1016/j.jep.2018.02.034.
 129. Warriker PK. *Indian medicinal plants: a compendium of 500 species.* Chennai, Orient Longman. 1995.
 130. House P, Lagos-Witte S, Torres C. *Manual popular de 50 plantas medicinales de Honduras.* 3 ed 1989.
 131. Steggerda M. Some Ethnological Data Concerning One Hundred Yucatan Plants. *Bureau of American Ethnology Boletim* 136. 1943; *Artigos antropológicos* (29): 189–226.
 132. Chernoviz PLN. *Formulario e Guia Medico.* Blot A, editor. Paris: Antiga Casa Roger e Chernoviz; 1927.
 133. Halos S. Medicinal Uses of Selected Fruit Trees and Woody Perennials In: Withington D, MacDicken KG, Sastry CB, Adams NR, editors. *Multipurpose tree species for small-farm use: Proceedings of an international workshop held November 2-5. Pattaya, Thailand* 1988. p. 282.
 134. Le Grand A. Les phytotherapies anti-infectieuses de la forêt-savane, senegal (afrique occidentale) III: Un resume des substances phytochimiques et l'activite anti-microbienne de 43 species. *J Ethnopharmacol.* 1989;25(3):315-338. DOI:10.1016/0378-8741(89)90037-8.
 135. Park B-J, Matsuta T, Kanazawa T, Park C-H, Chang K-J, Onjo M. Phenolic compounds from the leaves of *Psidium guajava* L. quercetin and its glycosides. *Chem Nat Compd.* 2012;48(3):447-479. DOI:10.1007/s10600-012-0280-7.

136. Vargas Alvarez D, Soto Hernández M, González Hernández VA, Mark Engleman E, Martínez Garza Á. Kinetics of accumulation and distribution of flavonoids in guava (*Psidium guajava*). *Agrociencia*. 2006;40(1):109-115.
137. Begum S, Hassan SI, Siddiqui BS. Two new triterpenoids from the fresh leaves of *Psidium guajava*. *Planta Med*. 2002;68(12):1149-1152. DOI:10.055/s-2002-36353.
138. Fu HZ, Luo YM, Li C, Yang JZ, Zhang DM. Psidials A-C, three unusual meroterpenoids from the leaves of *Psidium guajava* L. *Organic Lett*. 2010;12(4):656-659. DOI:10.1021/ol9024869.
139. Kamath JV, Nair R, Ashok Kumar CK, Mohana Lakshmi S. *Psidium guajava* L: A review. *Int J Green Pharm*. 2008;2(1):9-12.
140. Dakappa Shruthi S, Roshan A, Timilsina SS, Sunita S. A review on the medicinal plant *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae). *J Drug Deliv Ther*. 2013;3(2):162-168. DOI:10.22270/jddtv3i2.404.
141. Shah D, Shah SS, Khan I, Khan JM, Nabi M, Zeb J, Imad J, Khan I, Shah I, Khan MW. A Review of the Phytochemistry, Traditional Uses and Antibacterial Potential of *Psidium guajava*. *Lett Appl NanoBioScience*. 2020;10(3):2506-2514. DOI:10.33263/LIANBS103.25062514.
142. Liu XC, Lin DM, Liu M, Zhang M, Li Q, Wang J, Xu LL, Gao Y, Yang J. Chemical constituents of *Psidium guajava* and their antitumor and antifungal activities. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*. 2021;46(15):3877-3885.
143. Sultana C, Kundo N, Islam S, Ahmed R, Afrin S, Saqueeb N, Waheb MII. Antioxidant, analgesic and antimicrobial activities of different fractions from methanolic extract of *Psidium guajava* L. leaves. *Int J Pharm Sci Res*. 2020;11:2733-2738. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.11(6).2733-38.
144. Raj A, Menon V, Sharma N. Phytochemical screening, antimicrobial, antioxidant and cytotoxic potential of different extracts of *Psidium guajava* leaves. *Int J Plant Res*. 2020;1-12. DOI:10.1007/s42535-020-00151-4.
145. Sudira IW, Merdana IM, Qurani SN. Preliminary Phytochemical Analysis of Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) as Antidiarrheal in Calves. *Adv Trop Biodivers Environ Sci*. 2019;3(2):21-24. DOI:10.24843/ATBES.2019.v03.i02.p01.
146. Gayathri V, Kiruba D. Preliminary Phytochemical Analysis of Leaf Powder Extracts of *Psidium guajava* L. *Int J Pharmacogn Phytochem Res*. 2014;6(2):332-334.
147. Thenmozhi S, Rajan S. GC-MS analysis of bioactive compounds in *Psidium guajava* leaves. *J Pharmacogn Phytochem*. 2015;3(5):162-166.
148. Tambe R, Singhal RG, Bhise K, Kulkarni M. Phytochemical screening and HPTLC fingerprinting of leaf extracts of *Psidium guajava* Linn. *J Pharmacognosy Phytother*. 2014;3(1):52-56.
149. Ngene AC, Aguiyi JC, Chibuikwe CJ, Ifeanyi VO, Ukaegbu-Obi KM, Kim EG, Ohaeri UC, Onyemegbulem BO. Antibacterial Activity of *Psidium guajava* Leaf Extract against Selected Pathogenic Bacteria. *Adv Microbiol*. 2019;9(12):1012-1022. DOI:10.4236/aim.2019.912066
150. Rana R, Thakur R, Singla S, Goya S. *Psidium Guajava* Leaves: Phytochemical Study and Pharmacognostic Evaluation. *Himalayan J H Sci*. 2020;5(1):12-17. DOI:10.22270/hjhs.v5i1.48.
151. Emmanuel A, Kubmarawa D, Sara GY, Wahu A. Phytochemical Screening, Antioxidant and Antimicrobial Activities of the Essential Oils and Ethanol Extract of *Psidium guajava* Leaf. *Asian j phys chem sci*. 2019;7(4):1-8. DOI:10.9734/ajopacs/2019/v7i430102.
152. Vijaya Anand A, Velayuthaprabhu S, Rengarajan RL, Sampathkumar P, Radhakrishnan R. Bioactive Compounds of Guava (*Psidium guajava* L.). In: Murthy HN, Bapat VA, editors. *Bioactive Compounds in Underutilized Fruits and Nuts*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 503-527. DOI:10.1007/978-3-030-30182-8_37.
153. Kaewkod T, Tobe R, Tragoolpua Y, Mihara H. Medicinal plant extracts protect epithelial cells from infection and DNA damage caused by colibactin-producing *Escherichia coli*, and inhibit the growth of bacteria. *J Appl Microbiol*. 2020;1-17. DOI:10.1111/jam.14817.
154. Chouegouong MT, Majoumouo MS, Menkem EZ, Yimgang LV, Toghueo RMK, Etchu KA, Boyom FF. Ethnopharmacological survey and antibacterial activity of medicinal plant extracts used against bacterial enteritis in rabbits. *Adv Trad Med*. 2021;1-11. DOI:10.1007/s13596-021-00615.
155. Budianto B, Arumsari A, Inayah N, Fatmaningrum A, Suparmi A. Comparison of the Effectiveness of Leaf Extracts of *Anredera cordifolia*, *Psidium guajava* and *Pogostemon cablin* on Inhibitory Power Over *Escherichia coli* Bacteria. *Vitae*. 2022;28:1-11. DOI:10.17533/udea.vitae.v28n3a345386

156. Bezerra CF, Rocha JE, Silva MKN, Freitas TS, Sousa AK, Carneiro JNP, Leal ALAB, Santos ATL, Cruz RP, Rodrigues AS, Sales DL, Coutinho HDM, Ribeiro PRV, Brito ES, Costa JGM, Menezes IRA, Almeida WO, Morais-Braga MFB. UPLC-MS-ESI-QTOF analysis and Anti-Candida activity of fractions from *Psidium guajava* L. S Afr J Bot. 2020;131:421-7. DOI:10.1016/j.sajb.2020.03.020.
157. Manikandan R, Anand AV, Kumar S, Pushpa. Phytochemical and in vitro antidiabetic activity of *Psidium guajava* leaves. Pharmacogn J. 2016;8(4):392-394. DOI:10.5530/pj.2016.4.13.
158. Morais-Braga MFB, Carneiro JNP, Machado AJT, Sales DL, dos Santos ATL, Boligon AA, Athayde ML, Menezes IRA, Souza DSL, Costa JGM, Coutinho HDM. Phenolic composition and medicinal usage of *Psidium guajava* Linn.: Antifungal activity or inhibition of virulence? Saudi J Biol Sci. 2017;24(2):302-313. DOI:10.1016/j.sjbs.2015.09.028.
159. Morais-Braga MFB, Sales DL, Carneiro JNP, Machado AJT, Santos ATL, Freitas MA, Martins GMAB, Leite NF, Matos YMLS, Tintino SR, Souza DSL, Menezes IRA, Ribeiro-Filho J, Costa JGM, Coutinho HDM. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC.: Chemical composition and anti - Candida effect in association with fluconazole. Microb Pathog. 2016;95:200-207. DOI:10.1016/j.micpath.2016.04.013.
160. Shekar C, Nagarajappa R, Singh R, Thakur R. Antimicrobial efficacy of *Acacia nilotica*, *Murraya koenigii* L. Sprengel, *Eucalyptus hybrid*, and *Psidium guajava* on primary plaque colonizers: An in vitro comparison between hot and cold extraction process. J Indian Soc Periodontol. 2015;19(2):174-179. DOI:10.4103/0972-124X.145814.
161. Babatola LJ, Oboh G. Extract of varieties of guava (*Psidium guajava* L.) leaf modulate angiotensin-1-converting enzyme gene expression in cyclosporine-induced hypertensive rats. Phytomedicine Pl. 2021;1:1-9. DOI:10.1016/j.phyplu.2021.100045.
162. Akinmoladun A, Obuotor E, Farombi E. Evaluation of antioxidant and free radical scavenging capacities of some Nigerian indigenous medicinal plants. J Med Food. 2010;13(2):444-451. DOI:10.1089/jmf.2008.0292.
163. Ayoola GA, Coker HAB, Adesegun SA, Adepoju-Bello AA, Obaweya K, Ezennia EC, Atangbayila TO. Phytochemical Screening and Antioxidant Activities of Some Selected Medicinal Plants Used for Malaria Therapy in Southwestern Nigeria. Trop J Pharm Res 2008;7(3):1019-1024. DOI:10.4314/tjpr.v7i3.14686.
164. Dutta K, Karmakar A, Jana D, Ballav S, Shityakov S, Panda AK, Ghosh C. Benzyl isocyanate isolated from the leaves of *Psidium guajava* inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation. Biofouling. 2020;36:1000-1017. DOI:10.80/08927014.2020.184287.
165. Ashraf A, Sarfraz RA, Rashid MA, Mahmood A, Shahid M, Noor N. Chemical composition, antioxidant, antitumor, anticancer and cytotoxic effects of *Psidium guajava* leaf extracts. Pharm Biol. 2016;54(10):1971-1981. DOI:10.3109/13880209.2015.1137604.
166. Bar F, Habib M, El-Senduny F, Badria F. Cytotoxic activity of silver nanoparticles prepared from *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) and *Lawsonia inermis* L. (Lythraceae) extracts Trop J Pharm Res. 2021;20:1791-1799. DOI:10.4314/tjpr.v20i9.3.
167. Jani N, Azizi N, Aminudin N. Phytochemical screening and antioxidant activity of *Psidium guajava*. Malays J Anal Sci. 2020;24:173-178. DOI: 10.1007/s42535-020-00151-4.
168. Divyaprabha M, Cithra P, Rameshwari K. Anti-ulcer activity of *Psidium guajava* on pylorus ligation induced gastric ulcer in albino rats. Int J Pharm Sci Res 2021;12:443-449. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.
169. Fernandes KPS, Bussadori SK, Marques MM, Wadt NSY, Bach E, Martins MD. Healing and cytotoxic effects of *Psidium guajava* (Myrtaceae) leaf extracts. Braz J Oral Sci. 2010;9(4):449-454.
170. Kaneria M, Chanda S. Phytochemical and Pharmacognostic Evaluation of Leaves of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae). Pharmacogn J. 2011;3(23):41-45. DOI:10.5530/pj.2011.23.6.
171. Parekh J, Chanda S. Antibacterial and phytochemical studies on twelve species of Indian medicinal plants. Afr J Biomed Res 2007;10(2):175-181. DOI:10.4314/ajbr.v10i2.50624.
172. Chaturvedi S, Joshi A, Dubey BK. Pharmacognostical, phytochemical and cardioprotective activity of *Tamarinds indica* Linn. Bark. Int J Pharm Sci Rev Res. 2011;2(11):3019-3027. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.
173. Huang J, Li C, Ma J, Xu K, Chen X, Jiang J, Zhang D. Chemical constituents of *Psidium guajava* leaves and their antibacterial activity. Phytochemistry. 2021;186:1-7. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112746.
174. Díaz-de-Cerio E, Gómez-Caravaca AM, Verardo V, Fernández-Gutiérrez A, Segura-Carretero A. Determination of guava (*Psidium guajava* L.) leaf phenolic

- compounds using HPLC-DAD-QTOF-MS. *J Funct Foods*. 2016;22:376-388. DOI:10.1016/j.jff.2016.01.040.
175. Matsuzaki K, Ishii R, Kobiyama K, Kitanaka S. New benzophenone and quercetin galloyl glycosides from *Psidium guajava* L. *J Nat Med*. 2010;64(3):252-256. DOI:10.1007/s11418-010-0400-2.
 176. Lozoya X, Meckes M, Abou-Zaid M, Tortoriello J, Nozzolillo C, Arnason JT. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of a spasmolytic principle. *Arch Med Res*. 1994;25(1):11-15.
 177. Arima H, Danno G-i. Isolation of Antimicrobial Compounds from Guava (*Psidium guajava* L.) and their Structural Elucidation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002;66(8):1727-1730. DOI:10.271/bbb.66.
 178. Metwally AM, Omar AA, Harraz FM, El Sohafy SM. Phytochemical investigation and antimicrobial activity of *Psidium guajava* L. leaves. *Pharmacogn Mag*. 2010;6(23):212-218. DOI:10.4103/0973-1296.66939.
 179. Okuda T, Yoshida T, Hatano T, Yazaki K, Ikegami Y, Shingu T. Guavins A, C and D, complex tannins from *Psidium guajava*. *Chem Pharm Bull*. 1987;35:443-446. DOI:10.1248/cpb.35.443.
 180. Okuda T, Hatano T, Yazaki K. Guavin B, an ellagitannin of novel type. *Chem Pharm Bull*. 1984;32(9):3787-3788. DOI: 10.1248/cpb.32.3787.
 181. Ferreira MRA, Santiago RR, Silva-Rocha WP, Souza LBFC, Faria MGI, Mello JCP, Langassner MZ, Chaves GM, Milan EP, Svidzinski TIE, Soares LAL. *In vitro* antifungal activity and phytochemical characterization of *Eugenia uniflora*, *Libidibia ferrea* and *Psidium guajava*. *Braz J Pharm Sci* 2020;2020:1-9. DOI:10.1590/s2175-97902020000118456.
 182. Kokilananthan S, Bulugahapitiya VP, Manawadu H, Gangabadage CS. Comparative Evaluation of Different Extraction Techniques on Phytochemicals and Antioxidant Activity of *Psidium guajava* L. leaves. *Trop J Nat Prod Res* 2022;6(4):552-557. DOI:10.26538/tjnpr/v6i4.15.
 183. Begum S, Hassan SI, Siddiqui BS, Shaheen F, Nabeel Ghayur M, Gilani AH. Triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. *Phytochemistry*. 2002;61(4):399-403. DOI:10.1016/S0031-9422(02)00190-5.
 184. Begum S, Hassan SI, Ali SN, Siddiqui BS. Chemical constituents from the leaves of *Psidium guajava*. *Nat Prod Res*. 2004;18(2):135-1340. DOI:10.1080/14786410310001608019.
 185. Begum S, Ali SN, Hassan SI, Siddiqui BS. A new ethylene glycol triterpenoid from the leaves of *Psidium guajava*. *Nat Prod Res*. 2014;21(8):742-748. DOI:10.1080/14786410601083712.
 186. Igwe OU, Abii T. Characterization of bioactive sesquiterpenes, organic acids and their derivatives from the leaves of *Psidium guajava* Linn. *Int Res J Pure Appl Chem*. 2014;4(4):456-467. DOI: 10.9734/IRJPAC/2014/8592.
 187. Chao I-C, Chen Y, Gao M-H, Lin L-G, Zhang X-Q, Ye W-C, Zhang Q-W. Simultaneous Determination of α -Glucosidase Inhibitory Triterpenoids in *Psidium guajava* Using HPLC-DAD-ELSD and Pressurized Liquid Extraction. *Molecules*. 2020;25:1-12. DOI:0.3390/molecules25061278.
 188. Li Y, Xu J, Li D, Ma H, Mu Y, Zheng D, Huang X, Li L. Chemical Characterization and Hepatoprotective Effects of a Standardized Triterpenoid-Enriched Guava Leaf Extract. *J Agric Food Chem*. 2021;69:3626-3637. DOI:10.1021/acs.jafc.0c07125.
 189. Ji-Wu Huang, Chuang-Jun Li, Jing-Zhi Yang, Chuan Li, Yu Zhang, Ke Liu, Yue Yu, Jian-Dong Jiang, Dong-Ming Zhang. Guajamers A—I, Rearranged Polycyclic Phloroglucinol Meroterpenoids from *Psidium guajava* Leaves and Their Antibacterial Activity. *Chin J Chem* 2021;39:1129-37. DOI:10.002/cjoc.202000640.
 190. Liu Q, Wang Z, He J, Liu Z. Psidguajones A and B, a pair of complex meroterpenoid epimers from the leaves of *Psidium guajava*. *Org Biomol Chem*. 2021;19:5539-43. DOI:10.1039/D1OB00693B.
 191. Yu Y, Sun X, Xu K, Ma J, Zang Y, Hou Q, et al. Meroterpenoids with unknown skeletons from the leaves of *Psidium guajava* including one anti-inflammatory and anticoagulant compound: psidial F. *Fitoterapia*. 2022;159:1-7. DOI:10.1016/j.fitote.2022.105198.
 192. Huang J, Li C, Ma J, Zang Y, Sun X, Chen X, et al. Psiguamers A-C, three cytotoxic meroterpenoids bearing a methylated benzoylphloroglucinol framework from *Psidium guajava* and total synthesis of 1 and 2. *Chin Chem Lett* 2020:1-7. DOI:10.1016/j.ccl.2020.11.028.
 193. Shao M, Wang Y, Liu Z, Zhang D, Cao H, Jiang R, et al. Psiguadials A and B, Two Novel Meroterpenoids with Unusual Skeletons from the Leaves of *Psidium guajava*. *Org Lett*. 2010;12:5040-3. DOI:10.1021/ol102179u.
 194. Shu J, Chou G, Wang Z. One new diphenylmethane glycoside from the leaves of *Psidium guajava* L. *Nat Prod*

- Res. 2012;26:1971-5. DOI:10.080/14786419.2011.633081.
195. Shao M, Wang Y, Huang X, Fan C, Zhang Q, Zhang X, et al. Four new triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. J Asian Nat Prod Res. 2014;14(4):348-54. DOI:10.1080/10286020.2011.653964.
 196. Bazioli J, Costa J, Shiozawa L, Ruiz A, Foglio M, Carvalho J. Anti-Estrogenic Activity of Guajadial Fraction, from Guava Leaves (*Psidium guajava* L.). Molecules. 2020;25:1-21. DOI:10.3390/molecules25071525.
 197. Arain A, Sherazi STH, Mahesar S, Sirajuddin. Essential Oil from *Psidium guajava* Leaves: An excellent source of β -caryophyllene. Nat Prod Commun. 2019;14(5):1-5. DOI:10.1177/1934578X19843007.
 198. Jaradat NA, Ayeshe OI, Anderson C. Ethnopharmacological survey about medicinal plants utilized by herbalists and traditional practitioner healers for treatments of diarrhea in the West Bank/Palestine. J Ethnopharmacol. 2016;22:55-66. DOI: 10.1016/j.jep.2016.02.013
 199. Weli A, Al-Kaabi A, Al-Sabahi J, Said S, Hossain MA, Al-Riyami S. Chemical composition and biological activities of the essential oils of *Psidium guajava* leaf. J King Saud Univ Sci. 2019;31(4):993-998. DOI:10.1016/j.jksus.2018.07.021.
 200. Wang L, Wu Y, Huang T, Shi K, Wu Z. Chemical Compositions, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Essential Oils of *Psidium guajava* L. Leaves from Different Geographic Regions in China. Chem Biodivers. 2017;14(9):e1700114. DOI:10.1002/cbdv.201700114.
 201. Smith RM, Siwatibau S. Sesquiterpene hydrocarbons of fijian guavas. Phytochemistry. 1975;14:2013-2015. DOI:10.1016/0031-9422(75)83115-3.
 202. Olajide OA, Awe SO, Makinde JM. Pharmacological studies on the leaf of *Psidium guajava*. Fitoterapia. 1999;70(1):25-31. DOI:10.1016/S0367-326X(98)00010-0.
 203. Silva EAJ, Estevam EBB, Silva TS, Nicolella HD, Furtado RA, Alves CCF, Souchie EL, Martins CHG, Tavares DC, Barbosa LCA, Miranda MLD. Antibacterial and antiproliferative activities of the fresh leaf essential oil of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae). Braz J Biol. 2019;79(4):697-702. DOI:10.1590/19-6984.189089.
 204. Joseph B, Priya RM. Phytochemical and biopharmaceutical aspects of *Psidium guajava* (L.) essential oil: a review. Res J Med Plant. 2011;5(4):432-442. DOI:10.3923/rjmp.2011.432.442.
 205. Cole RA, Setzer WN. Chemical Composition of the Leaf Essential Oil of *Psidium guajava* from Monteverde, Costa Rica. J Essent Oil-Bear Plants. 2007;10(5):365-373. DOI: 10.1080/0972060X.2007.10643568.
 206. Elchaghaby MA, El-Kader SFA, Aly MM. Bioactive composition and antibacterial activity of three herbal extracts (lemongrass, sage, and guava leaf) against oral bacteria: An in vitro study. J Oral Biosci. 2022;64:114-119. DOI:10.1016/j.job.2022.01.005.
 207. Chen HC, Sheu MJ, Lin LY, MWC. Chemical Composition of the Leaf Essential Oil of *Psidium guajava* L. from Taiwan. J Essent Oil Res. 2007;19(4):345-347. DOI:10.1080/10412905.2007.9699300.
 208. Jebashree HS, Kingsley SJ, Sathish ES, Devapriya D. Antimicrobial Activity of Few Medicinal Plants against Clinically Isolated Human Cariogenic Pathogens-An In Vitro Study. ISRN Dentistry. 2011;17:541421. DOI:10.5402/2011/.
 209. Souza W, Lucena F, Castro R, Oliveira C, Quirino M, Martins L. Exploiting the chemical composition of essential oils from *Psidium cattleianum* and *Psidium guajava* and its antimicrobial and antioxidant properties. J Food Sci 2021:1-13. DOI: 10.1111/750-3841.15889.
 210. Lima R, Cardoso MG, Andrade MA, Nascimento EA, Morais SAL, Nelson DL. Composition of the essential oil from the leaves of tree domestic varieties and one wild variety of the guava plant (*Psidium guajava* L., Myrtaceae). Braz J Pharmacog. 2010;20(1):41-44. DOI:10.1590/S0102-695X2010000100009.
 211. Hassan EM, El Gendy AEG, Abd-ElGawad AM, Elshamy AI, Farag MA, Alamery SF, Omer EA. Comparative Chemical Profiles of the Essential Oils from Different Varieties of *Psidium guajava* L. Molecules. 2021;26:1-11. DOI: 0.3390/molecules26010119.
 212. Idstein H, Schereier P. Volatile constituents from guava (*Psidium guajava*, L.) fruit. J Agric Food Chem. 1985;33(1):138-143. DOI:10.1021/jf00061a039.
 213. Chang C, Hsieh C, Wang H, Peng C, Chyaua C, Penga RY. Unique bioactive polyphenolic profile of guava (*Psidium guajava*) budding leaf tea is related to plant biochemistry of budding leaves in early dawn. J Sci Food Agric. 2012;93(4):944-954. DOI:10.1002/jfsa.5832.
 214. Hassan Rasouli, Farzaei MH, Khodarahmi R. Polyphenols and their benefits: A review. Int J Food Prop. 2017;20:1700-1741. DOI:10.080/10942912.2017.1354017.

215. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalicka-Woźniak K, Aprotosoae AC, Trifan A. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:626-659. DOI:10.1080/10408398.2018.1546669.
216. Chen X, Zou L, Liu W, McClements DJ. Potential of Excipient Emulsions for Improving Quercetin Bioaccessibility and Antioxidant Activity: An *in Vitro* Study. *J Agric Food Chem*. 2016;64:3653-3660. DOI:10.1021/acs.jafc.6b01056.
217. Hisanaga A, Mukai R, Sakao K, Terao J, Hou D. Anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of 8-prenyl quercetin. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60:1020-1032. DOI:10.02/mnfr.201500871.
218. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:6-15. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.08.010.
219. Kanadaswami C, Lee L, Lee P-PH, Hwang J-J, Ke F-C, Huang Y-T, Lee M-T. The Antitumor Activities of Flavonoids. *In Vivo*. 2005;19:895-909.
220. Bischoff SC. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:733-740. DOI:10.1097/MCO.0b013e32831394b8.
221. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: Effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res*. 2006;40:1054-1065. DOI:10.80/10715760600823128.
222. Liu H, Zhang L, Lu S. Evaluation of Antioxidant and Immunity Activities of Quercetin in Isoproterenol-Treated Rats. *Molecules*. 2012;17:4281-4291. DOI: 10.3390/molecules17044281.
223. Gläßer G, Graefe EU, Struck F, Veit M, Gebhardt R. Comparison of antioxidative capacities and inhibitory effects on cholesterol biosynthesis of quercetin and potential metabolites. *Phytomedicine*. 2002;9:33-40. DOI: 10.1078/0944-7113-00080.
224. Gullón B, Lú-Chau TA, Moreira MT, Lema JM, Eibes G. Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends Food Sci Technol*. 2017;67:220-235. DOI:10.1016/j.tifs.2017.07.008.
225. Chen L, Teng H, Jia Z, Battino M, Miron A, Yu Z, et al. Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: The most recent evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017:1-17. DOI: 10.1080/10408398.2017.1345853.
226. Je HD, Shin CY, Park SY, Yim SH, Kum C, Huh IH, Kim JH, Sohn UD. Combination of vitamin c and rutin on neuropathy and lung damage of diabetes mellitus rats. *Arch Pharm Res*. 2002;25:184-190. DOI:10.1007/BF02976561.
227. Cai EP, Lin J-K. Epigallocatechin Gallate (EGCG) and Rutin Suppress the Glucotoxicity through Activating IRS2 and AMPK Signaling in Rat Pancreatic β Cells. *J Agric Food Chem*. 2009;57:9817-9827. DOI:10.1021/jf902618v.
228. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective Effect of Rutin on the Ischemia/Reperfusion Induced Damage in Rat Kidney. *J Surg Res*. 2010;164:309-15. DOI:10.1016/j.jss.2009.03.022.
229. Kappel VD, Cazarolli LH, Pereira DF, Postal BG, Zamoner A, Reginatto FH, et al. Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65:1179-1186. DOI:10.11/jphp.12066.
230. Gadkari PV, Balaraman M. Catechins: Sources, extraction and encapsulation: A review. *Food Bioprod Process*. 2015;93:122-138. DOI:10.1016/j.fbp.2013.12.004.
231. Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:227-232. DOI:10.1093/ajcn/74.2.227.
232. Taylor PW, Hamilton-Miller JMT, Stapleton PD. Antimicrobial properties of green tea catechins. *Food Sci Technol Res*. 2005;2:71-81. DOI:10.1616/476-2137.14184.
233. Park KDP, Y. S.; Cho, S. J.; Sun, W. S.; Kim, S. H.; Jung, D. H.; Kim, J. H. . Antimicrobial Activity of 3-O-Acyl(-)-Epicatechin and 3-O-Acyl(+)-Catechin Derivatives. *Planta Med*. 2004;3:272-6. DOI: 10.1055/s-2004-818923.
234. Zhao L, La VD, Grenier D. Antibacterial, Antiadherence, Antiprotease, and Anti-Inflammatory Activities of Various Tea Extracts: Potential Benefits for Periodontal Diseases. *J Med Food*. 2013;16:428-436. DOI:10.1089/jmf.2012.0207.
235. Chen AY, Chen YC. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem*. 2013;138:2099-2107. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.11.139.
236. Zang Y, Zhang L, Igarashi K, Yu C. The anti-obesity and anti-diabetic effects of kaempferol glycosides from

- unripe soybean leaves in high-fat-diet mice. *Food Funct*. 2015;6:834-841. DOI:10.1039/c4fo00844h.
237. Escandón RA, del Campo M, López-Solis R, Obrique-Slier E, Toledo H. Antibacterial effect of kaempferol and (-)-epicatechin on *Helicobacter pylori*. *Eur Food Res Technol*. 2016;242:1495-1502. DOI:10.007/s00217-016-2650-z.
238. Del Valle P, García-Armesto MR, de Arriaga D, González-Donquiles C, Rodríguez-Fernández P, Rúa J. Antimicrobial activity of kaempferol and resveratrol in binary combinations with parabens or propyl gallate against *Enterococcus faecalis*. *Food Control*. 2016;61:213-220. DOI:10.1016/j.foodcont.2015.10.001.
239. Hassan STS, Masarčíková R, Berchová K. Bioactive natural products with anti-herpes simplex virus properties. *J Pharm Pharmacol*. 2015;67:1325-1336. DOI: 10.111/jphp.12436.
240. Kai H, Obuchi M, Yoshida H, Watanabe W, Tsutsumi S, Park YK, Matsuno K, Yasukawa K, Kurokawa M. In vitro and in vivo anti-influenza virus activities of flavonoids and related compounds as components of Brazilian propolis (AF-08). *J Funct Foods*. 2014;8:214-223. DOI:10.1016/j.jff.2014.03.019.
241. Mahat MYA, Kulkarni NM, Vishwakarma SL, Khan FR, Thippeswamy BS, Hebbali V, et al. Modulation of the cyclooxygenase pathway via inhibition of nitric oxide production contributes to the anti-inflammatory activity of kaempferol. *Eur J Pharm Sci*. 2010;642:169-176. DOI:10.1016/j.ejphar.2010.05.062.
242. Kim TH, Ku S-K, Lee I-C, Bae J-S. Anti-inflammatory effects of kaempferol-3-O-sophoroside in human endothelial cells. *Inflamm Res*. 2011;61:217-224. DOI:10.1007/s00011-011-0403-9.
243. Qiu Z, Zhou B, Jin L, Yu H, Liu L, Liu Y, Qin C, Xie S, Zhu F. In vitro antioxidant and antiproliferative effects of ellagic acid and its colonic metabolite, urolithins, on human bladder cancer T24 cells. *Food Chem Toxicol*. 2013;59:428-437. DOI:10.1016/j.fct.2013.06.025.
244. Le Donne M, Lentini M, Alibrandi A, Salimbeni V, Giuffrè G, Mazzeo F, Triolo O, D'Anna R. Antiviral activity of Ellagic acid and *Annona Muricata* in cervical HPV related pre-neoplastic lesions: A randomized trial. *J Funct Foods*. 2017;35:549-554. DOI:10.1016/j.jff.2017.06.006.
245. Abuelsaad ASA, Mohamed I, Allam G, Al-Solumani AA. Antimicrobial and immunomodulating activities of hesperidin and ellagic acid against diarrheic *Aeromonas hydrophila* in a murine model. *Life Sci*. 2013;93:714-722. DOI:10.1016/j.lfs.2013.09.019.
246. Nankar RP, Doble M. Hybrid drug combination: Anti-diabetic treatment of type 2 diabetic Wistar rats with combination of ellagic acid and pioglitazone. *Phytomedicine*. 2017;37:4-9. DOI:10.1016/j.phymed.2017.10.014.
247. Yin P, Yang L, Xue Q, Yu M, Yao F, Sun L, Liu Y. Identification and inhibitory activities of ellagic acid- and kaempferol-derivatives from Mongolian oak cups against α -glucosidase, α -amylase and protein glycation linked to type II diabetes and its complications and their influence on HepG2 cells' viability. *Arab J Chem*. 2017;1247-1259. DOI:10.016/j.arabj.2017.10.002.
248. Shaheen HM, H AB, A AA, Bashir AK. Effect of *Psidium guajava* leaves on some aspects of the central nervous system in mice. *Phytother Res*. 2000;14(2):107-111. DOI:10.1002/(sici)99-573(200003)14:2<107::aid-pt602>3.0.co;2-z.
249. Weni L, Harliansyah, Widayanti. Anti-Inflammatory Activity of The Extract of Guava Leaves (*Psidium guajava* L) in The Rat (*Rattus norvegicus* L). *Indonesian J Cancer Chemoprev*. 2011;2011:169-172. DOI:10.14499/indonesianjcanchemoprev2iss1pp169-172.
250. Ghaderi F, Ebrahimi E, Aslani FS, Koohi-Hosseinabadi O, Koohpeyma F, Irajie C, Tanideh N, Irajie A. The effect of hydroalcoholic extract of *Psidium guajava* L. on experimentally induced oral mucosal wound in rat. *BMC Complement Altern Med*. 2022;22:1-15. DOI: 10.1186/s12906-022-03655-5.
251. Kariawasam K, Pathirana R, Ratnasooriya W, Handunnetti S, Abeysekera W. Phytochemical profile and in vitro anti-inflammatory activity of aqueous leaf extract of Sri Lankan variety of *Psidium guajava* L. *J Pharmacogn Phytochem*. 2017;6:22-26.
252. Kawasaki K, Fushimi T, Nakamura J, Ota N. Guava leaf extract suppresses osteoarthritis progression in a rat anterior cruciate ligament transection model. *Food Sci Nutr*. 2018;6(4):800-805. DOI:10.1002/fsn3.601.
253. Joyce OO, Chinwe ND, Kwaku JPP, Tabot PD. Membrane stabilizing activity – a possible Mechanism of action for the anti-inflammatory Activity of *Psidium guajava* in rats. *Am J PharmTech Res*. 2012;2(3):1-7.

254. Raghavi R, Mohamoodha N, Cholapandian K, Rajasekar T, Wilson A, Joseph J. In-vitro Anti-inflammatory and in-silico Anti-aging Properties of *Psidium guajava* Leaves. *BiosciBiotechResCommun* 2020;13:10-14. DOI: 10.21786/bbrc/13.1/3.
255. Kavimani S, Ilango R, Vertichelvan T. Anti-inflammatory activity of volatile oil of *Psidium guajava*. *Anc Sci Life*. 1998;17(4):300-304.
256. Siani AC, Souza MC, Henriques MGMO, Ramos MFS. Anti-inflammatory activity of essential oils from *Syzygium cumini* and *Psidium guajava*. *Pharm Biol*. 2013;51:881-887. DOI:10.3109/13880209.2013.768675.
257. El-Ahmady SH, Ashour ML, Wink M. Chemical composition and anti-inflammatory activity of the essential oils of *Psidium guajava* fruits and leaves. *J Essent Oil Res*. 2013;25:475-481. DOI: 10.1080/10412905.2013.796498.
258. Santos FA, Rao VSN, Silveira ER. Investigations on the Antinociceptive Effect of *Psidium guajava* Leaf Essential Oil and its Major Constituents. *Phytother Res*. 1998;12(1):24-27. DOI: 10.1002/(SICI)99-573(19980201)12:1<24::AID-PTR181>3.0.CO;2-B.
259. Khedr SI, Mokhamer EM, Hassan AAA, El-Feki AS, Elkhodary GM, El-Gerbed MSA. *Psidium guajava* Linn leaf ethanolic extract: In vivo giardicidal potential with ultrastructural damage, anti-inflammatory and antioxidant effects. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28:427-439. DOI:10.1016/j.sjbs.2020.10.026.
260. Kakuo S, Fushimi T, Kawasaki K, Nakamura J, Ota N. Effects of *Psidium guajava* Linn. leaf extract in Japanese subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel pilot study. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(11):1391-1398. DOI:10.007/s40520-018-0953-6.
261. Doubova SV, Morales HR, Hernandez SF, Martínez-García M, Cossío Ortiz MG, Chavez Soto MA, et al. Effect of a *Psidium guajavae* folium extract in the treatment of primary dysmenorrhea: A randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2007;110:305-310. DOI:10.1016/j.jep.2006.09.033.
262. Sharma HM, Deepika PC, Venkatesh MP, Chandan S, Shashikumar P. Efficacy of 3% *Psidium guajava* Local Drug Delivery in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled. *J Int Oral Health*. 2021;13:17-23. DOI:10.4103/jioh.jioh_249_20
263. Martínez MJ, López M, Betancourt Badell J, Barceló Pérez H, Montes ME, Regó R. Estudio toxicológico preclínico de la *Psidium guajava* L. (guayaba). *Rev Cuba de Plantas Medicinales*. 2001;6(2):56-61.
264. Attawish A. Toxicity study of *Psidium guajava* Linn. leaves. *Bull Dep Med Sci*. 1995;37:289-305.
265. Jaiarj P, Khoohaswan P, Wongkrajang Y, Peungvicha P, Suriyawong P, Saraya MLS, Ruangsomboon O. Anticough and antimicrobial activities of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *J Ethnopharmacol*. 1999;67(2):203-212. DOI:10.1016/S0378-8741(99)00022-7.
266. Legba B, Dougnon V, Deguenon E, Agbankpe J, Senou M, Aniambossou A, Gbaguidi C, Sintondji K, Baba-Moussa L, Dougnon J. Toxicological Characterization of Six Plants of the Beninese Pharmacopoeia Used in the Treatment of Salmonellosis. *J Toxicol*. 2019;2019:353065. DOI:10.1155/2019/3530659.
267. Yamssi C, Payne VK, Noumedem Anangmo CN, Tateng Ngouateu A, Megwi L, Kuate JR. Acute Toxicity of *Pentaclethra macrophylla* and *Psidium guajava* Use as Antiprotozoan Medicinal Plants. *J Drug Discov Develop and Deliv*. 2019;6(1):1037.
268. Verma S, Jain SK, Gautam OP. Anticonvulsant and myorelaxation activity of *Psidium guajava* L. leaf extract. *PharmacolOnline*. 2010;2:575-578.
269. Adeyemi O, Akanji M. *Psidium guajava* leaf extract: effects on rat serum homeostasis and tissue morphology. *Comp Clin Path*. 2012;21(4):401-407. DOI:10.1007/s00580-010-1106-2.
270. Ogueri CC, Elekwa I, Ude VC, Ugbogu AE. Effect of aqueous extract of guava (*Psidium guajava*) leaf on blood glucose and liver enzymes in alloxan induced diabetic rats. *J Pharm Res Int*. 2014;4(9):1079-1087. DOI:10.9734/BJPR/2014/7244.
271. Carvalho AAT, Sampaio MCC, Sampaio FC, Melo AFM, Souza IA, Higino JS. Estudos toxicológicos do extrato hidroalcoólico de *Psidium guajava* Linn. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2002;6(1):43-50.
272. Adeyemi O, Akanji M. Biochemical changes in the kidney and liver of rats following administration of ethanolic extract of *Psidium guajava* leaves. *Human Exp Toxicol*. 2011;30(9):1266-1274. DOI:10.1177/0960327110388534.
273. Tangpu TV, Yadav AK. Anticestodal efficacy of *Psidium guajava* against experimental *Hymenolepis diminuta* infection in rats. *Indian J Pharmacol*. 2006;38(1):29-32. DOI:10.4103/0253-7613.19849.

274. Uboh F, Okon I, Ekong M. Effect of Aqueous Extract of *Psidium Guajava* Leaves on Liver Enzymes, Histological Integrity and Hematological Indices in Rats. *Gastroenterol Res.* 2010;3(1):32-38. DOI:10.4021/gr2010.02.174w.
275. Morsy WA, Younan GE, El-Gabry HE. Effect of dietary guava (*Psidium guajava* L) leaf extract supplementation on productive performance, blood parameters and carcass traits of growing rabbits. *Egypt J Nutr Feeds.* 2019;22(Issue 2 Special):183-192. DOI:10.21608/ejnf.2019.103478.
276. Ofodile NL, Nwakanma NMC, Mordi M, Ademolu O, Ezimoke I, Owoso J. Genotoxic and antimicrobial studies of the leaves of *Psidium guajava*. *EurAsian J Biosci.* 2013;7:60-68. DOI:10.5053/ejobios.2012.7.0.8.
277. Teixeira RO, Camparoto ML, Mantovani MS, Vicentini VEP. Assessment of two medicinal plants, *Psidium guajava* L. and *Achillea millefolium* L., in in vitro and in vivo assays. *Genet Mol Biol.* 2003;26(4):551-555. DOI:10.1590/S415-47572003000400021.
278. Luber J, Palmieri MJ, Botelho CM, Rinaldo D, Andrade-Vieira LF. Investigation on the effects of guava (*Psidium guajava* L.) infusions on germination, root tips and meristematic cells of *Latuca sativa*. *An Acad Bras Ciênc.* 2015;87(2):903-913. DOI:10.1590/0001-3765201520140286.
279. Badell JB, Ruiz AR, Parra AV, Guerra MJM, Barreiro ML. Ausencia de actividad genotóxica del extracto fluido de *Psidium guajava* L. (guayaba) evaluada en un sistema de ensayo en *Aspergillus nidulans*. *Rev Cubana Plant Med.* 2000;5(2):38-40.

A Review of the Phytochemical Properties and Pharmacological Uses of the Genus *Pistacia* L. (Anacardiaceae)

Uma revisão sobre as propriedades fitoquímicas e os usos farmacológicos do gênero Pistacia L. (Anacardiaceae)

Recebido em: 05/12/2022

Aceito em: 26/05/2023

Madison CRUTCHER¹; Alexandra SCHROEDER²;
Mackenzie WAGNER²; Bashaer ALSHARIF^{3,4}; Fabio BOYLAN⁴

¹School of Pharmacy, University of Southern California. 1985 Zonal Ave, ZIP 90089. Los Angeles, CA, United States of America. ²St. Louis College of Pharmacy, University of Health Sciences and Pharmacy. ¹Pharmacy Place, ZIP 63110. St. Louis, MO, United States of America. ³Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Umm Al-Qura University, Makkah, ZIP 21955, Saudi Arabia. ⁴School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Panoz Institute, Trinity College, University of Dublin. Dublin 2, ZIP D02PN40, Ireland.

E-mail: Fabio.Boylan@tcd.ie

ABSTRACT

The *Pistacia* genus belongs to the Anacardiaceae family is made up of about twenty species, with the most common including *P. atlantica*, *P. chinensis*, *P. integerrima*, *P. khinjuk*, *P. lentiscus*, *P. terebinthus*, *P. vera*, and *P. weinmanifolia*. Various parts of these different species have been found to be rich in many phytochemical compounds, including essential oil constituents, monoterpenoids, sesquiterpenoids, diterpenoids, triterpenoids, tetraterpenoids, flavonoids, phenolic compounds, tannins, fatty acids, steroids, and miscellaneous compounds. Published literature has revealed many pharmacological uses for various species. The most studied plant parts in terms of chemical composition were leaves, with 36%, followed by fruits, with 19%. These uses include antioxidant effects, hepatoprotection, anti-inflammatory effects, antimicrobial effects, wound healing/analgesic properties, anticancer properties, digestive aid, and treatment of various chronic conditions. After the full investigation on this genus, the phytochemical properties and pharmacological uses of nine *Pistacia* species are outlined in this comprehensive literature review.

Keywords: *Pistacia*; antioxidant; anti-inflammatory; antimicrobial; flavonoid; monoterpenoid.

RESUMO

O gênero *Pistacia* pertence à família Anacardiaceae e é composto por cerca de vinte espécies, sendo as mais comuns *P. atlantica*, *P. chinensis*, *P. integerrima*, *P. khinjuk*, *P. lentiscus*, *P. terebinthus*, *P. vera* e *P. weinmanifolia*. Várias partes dessas diferentes espécies são ricas em importantes compostos

fitoquímicos, incluindo constituintes de óleo essencial, monoterpenoides, sesquiterpenoides, diterpenoides, triterpenoides, tetraterpenoides, flavonoides, compostos fenólicos, taninos, ácidos graxos, esteroides e outros compostos. A literatura publicada revelou muitos usos farmacológicos para várias espécies. As partes das plantas mais estudadas quanto à composição química foram as folhas, com 36%, seguidas dos frutos, com 19%. Esses usos incluem efeitos antioxidantes, hepatoproteção, efeitos anti-inflamatórios, efeitos antimicrobianos, propriedades cicatrizantes/analgésicas, propriedades anticancerígenas, digestivo e tratamento de várias condições crônicas. Após a investigação completa sobre este gênero, as propriedades fitoquímicas e usos farmacológicos de nove espécies de *Pistacia* foram descritas nesta abrangente revisão da literatura.

Palavras-chave: *Pistacia*; antioxidante; anti-inflamatório; antimicrobiano; flavonoide; monoterpenoide.

INTRODUÇÃO

The *Pistacia* genus, part of the Anacardiaceae family, is made up of about twenty species of flowering shrubs and small trees that range from 5 to 15 meters in height. Depending on the species, they can be evergreen or deciduous; all species are dioecious. Common *Pistacia* species include *P. atlantica* Desf., *P. chinensis* Burge, *P. integerrima* J.L. Stewart ex. Brandis, *P. khinjuk* Stocks, *P. lentiscus* L., *P. terebinthus* L., *P. vera* L., and *P. weinmanifolia* J. Poisson ex. Franch. The genus is native to north Africa, central Asia, Middle Eastern and Mediterranean regions (1). *Pistacia* is traditionally used for food, medicinal, and ornamental purposes (2).

Our review provides a comprehensive look at the phytochemical compounds isolated from these plants and the pharmacological uses of the genus *Pistacia*, with a focus on literature published

between 2000 and 2022 via a literature search using the database ScienceDirect. A total of 207 papers were evaluated in this literature review.

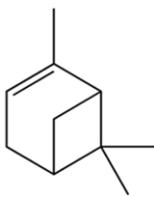
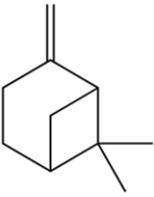
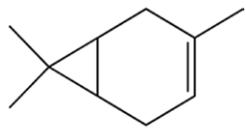
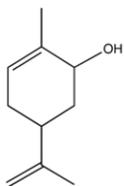
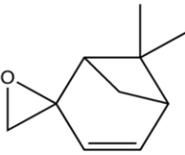
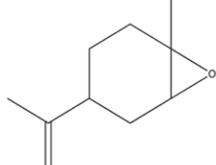
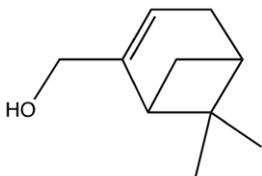
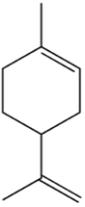
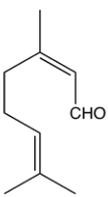
PHYTOCHEMISTRY

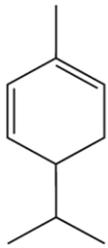
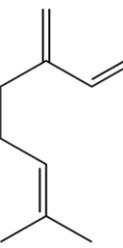
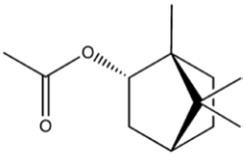
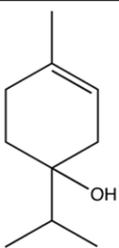
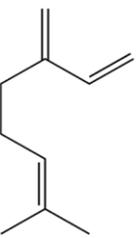
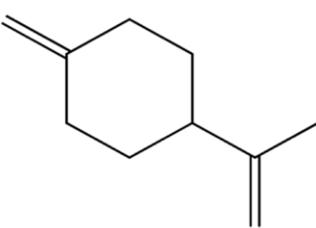
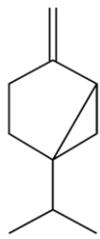
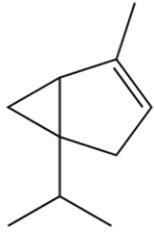
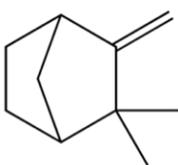
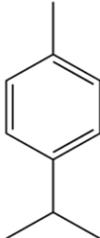
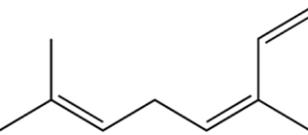
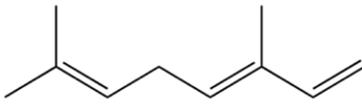
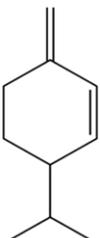
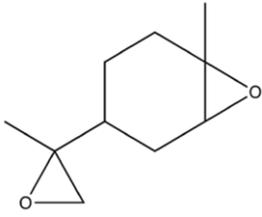
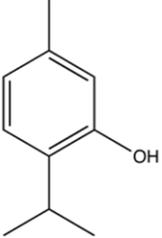
From the literature review, a total of 302 chemical compounds have been identified or isolated from different species of the genus *Pistacia*. These are summarized below in Table 1 and Figure 1. According to the literature, the most common method used to identify phytochemicals from the genus *Pistacia*, notably from its essential oils, was gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS). Phytochemicals were also isolated from various parts of the plants, including leaves (36%), fruits (19%), resin (12%), hulls (5%), aerial parts (5%), nuts (4%), galls (4%), leaf-buds (3%), bark (2%), stems (2%), young shoots (2%), flowers (2%), twigs (2%), and branches (2%).

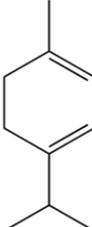
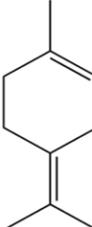
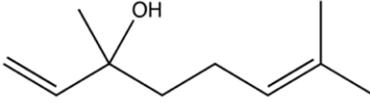
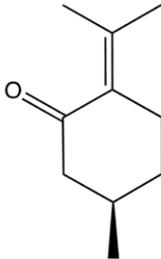
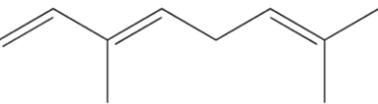
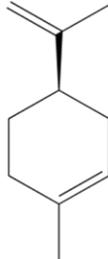
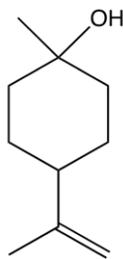
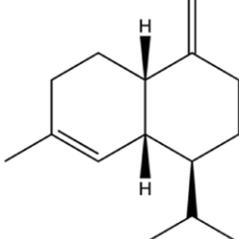
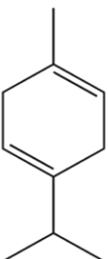
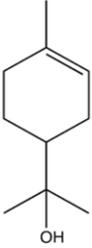
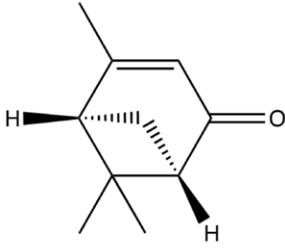
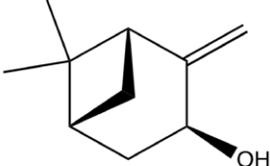
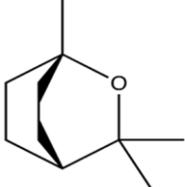
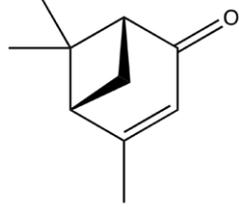
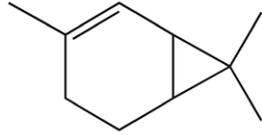
Table 1. List of compounds identified/isolated from various species of the genus *Pistacia*.

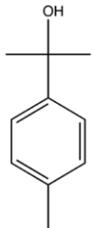
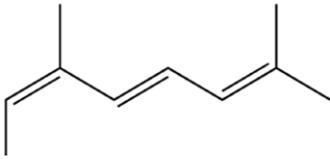
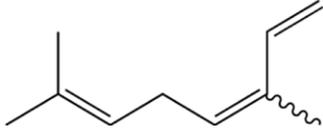
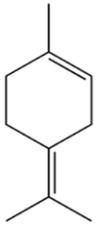
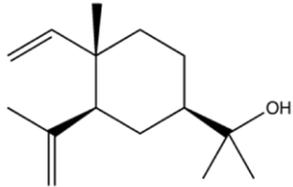
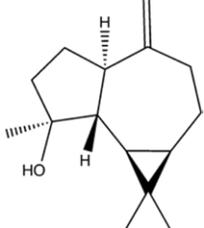
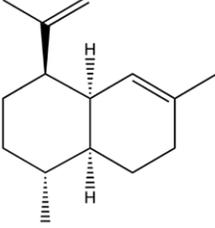
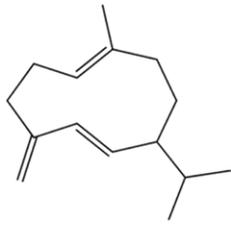
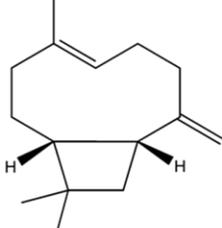
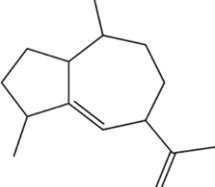
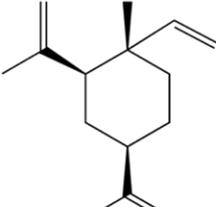
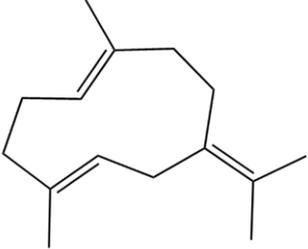
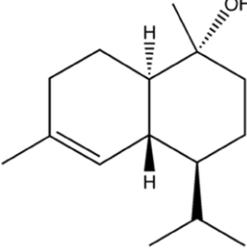
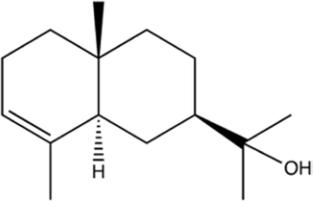
Species	Numbers of Compounds Isolated
<i>P. atlantica</i>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 209, 210, 234, 235, 236, 243, 244, 250, 251, 252, 253, 254, 264, 267, 269, 278, 279, 280, 281
<i>P. chinensis</i>	3, 85, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 193, 255, 256, 280, 284
<i>P. eurycarpa</i>	1, 118, 211, 212, 270
<i>P. integerrima</i>	128, 129, 132, 134, 136, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 193, 213, 237, 245, 271, 280, 283
<i>P. khinjuk</i>	1, 2, 8, 14, 16, 29, 30, 46, 52, 56, 63, 64, 65, 132, 143, 144, 193, 196, 234, 236, 255, 256, 264, 286
<i>P. lentiscus</i>	1, 2, 8, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 22, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 48, 53, 56, 58, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 85, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 126, 128, 132, 133, 134, 136, 138, 143, 144, 145, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 193, 194, 197, 198, 203, 205, 206, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 235, 236, 240, 241, 242, 246, 251, 252, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 278, 279, 280, 282, 287, 288, 289, 293
<i>P. terebinthus</i>	1, 2, 8, 10, 11, 18, 22, 34, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 48, 83, 84, 120, 121, 126, 127, 132, 134, 136, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 193, 202, 264, 265, 267, 269, 272, 287, 290, 291, 292, 294
<i>P. vera</i>	1, 2, 8, 12, 13, 14, 17, 18, 26, 34, 36, 38, 43, 44, 117, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 138, 143, 145, 150, 163, 164, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 195, 207, 208, 214, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 247, 248, 249, 258, 259, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302
<i>P. weinmannifolia</i>	1, 260, 261, 262

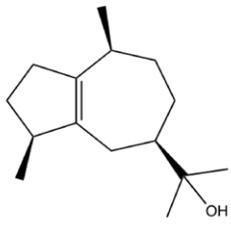
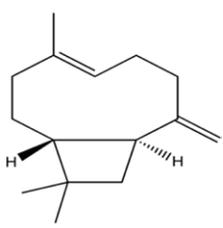
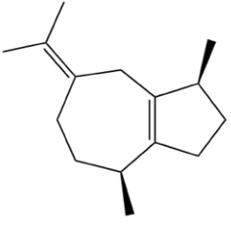
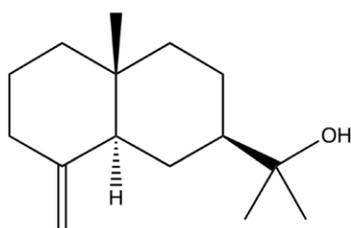
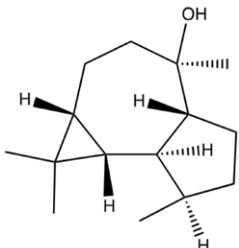
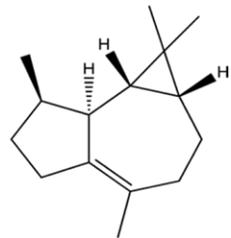
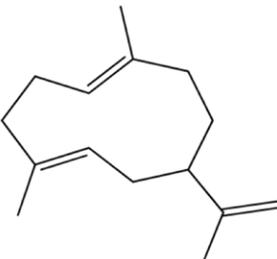
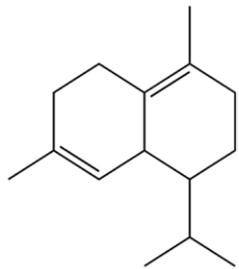
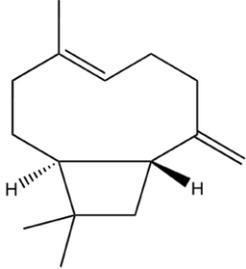
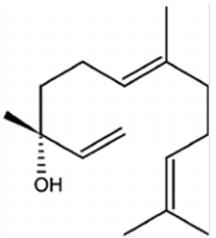
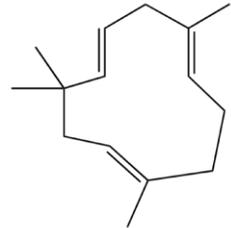
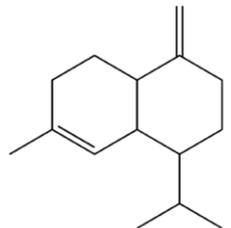
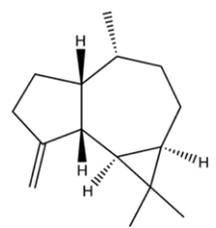
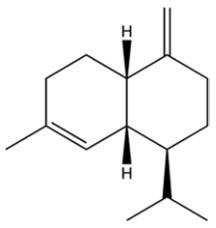
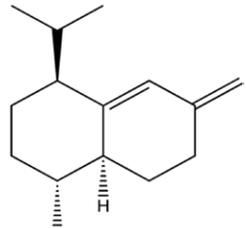
Figure 1. Identified/isolated compounds from species of *Pistacia* genus (Anacardiaceae)

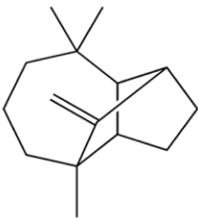
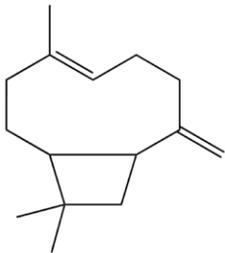
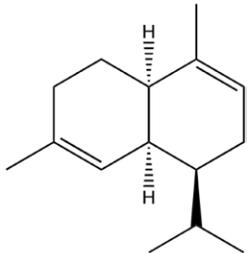
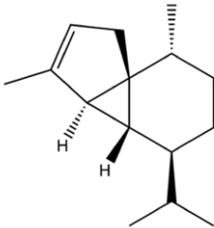
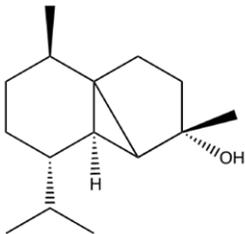
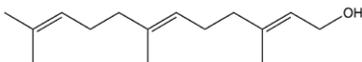
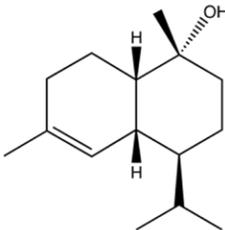
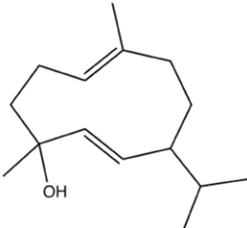
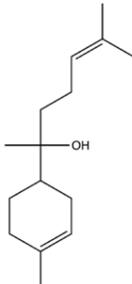
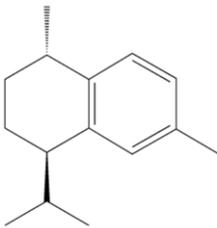
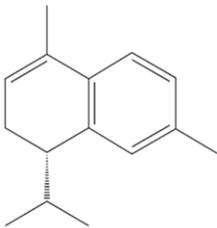
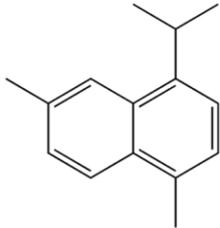
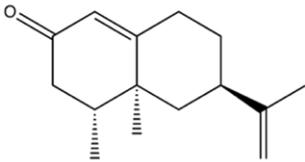
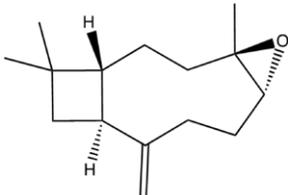
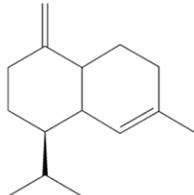
ESSENTIAL OIL CONSTITUENTS, MONOTERPENOIDS, AND SESQUITERPENOIDS		
		
α -Pinene (1)	β -Pinene (2)	Δ^3 -Carene (3)
		
Carveol (4)	Epoxy-pinene (5)	Limonene oxide (6)
		
Myrtenol (7)	Limonene (8)	Citral (9)

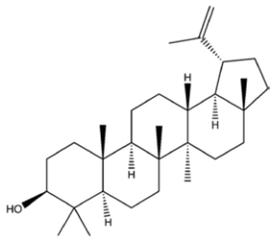
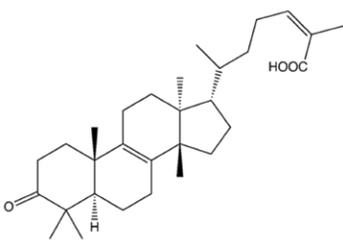
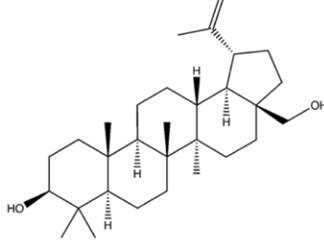
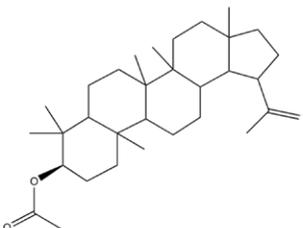
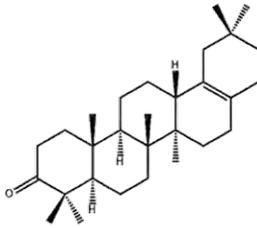
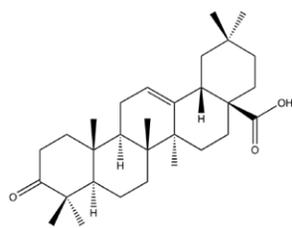
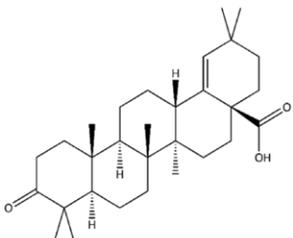
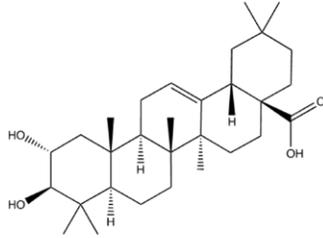
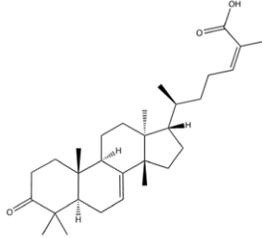
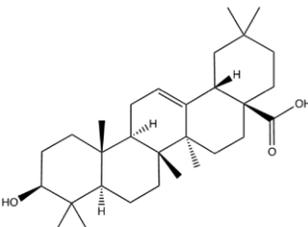
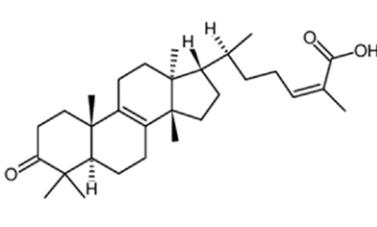
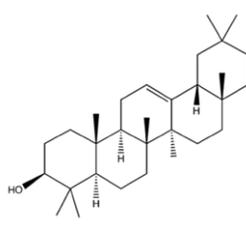
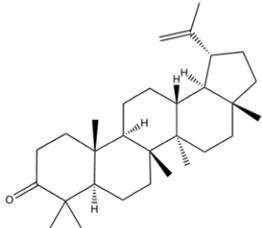
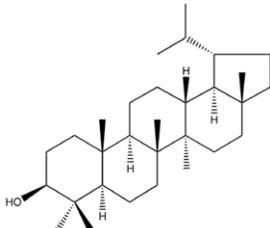
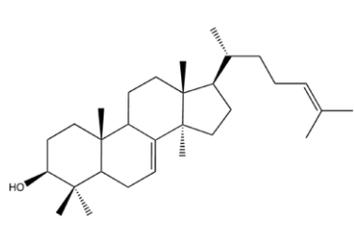
		
α-Phellandrene (10)	β-Myrcene (11)	Bornyl acetate (12)
		
Terpinen-4-ol (13)	Myrcene (14)	p-Mentha-1(7),8-diene (15)
		
Sabinene (16)	α-Thujene (17)	Camphene (18)
		
p-Cymene (19)	cis-Cimene (20)	trans-Ocimene (21)
		
β-Phellandrene (22)	Limonene dioxide (23)	Thymol (24)

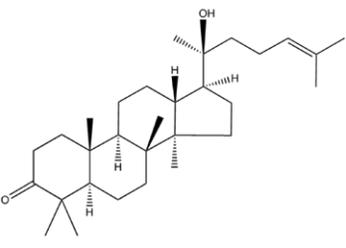
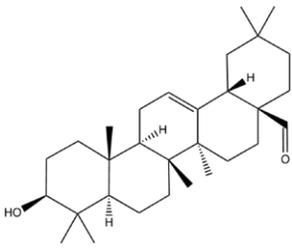
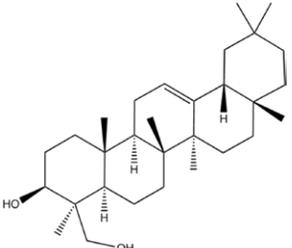
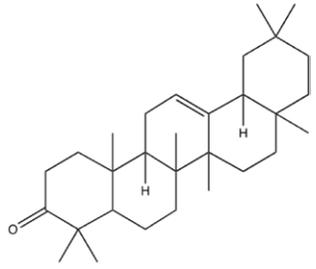
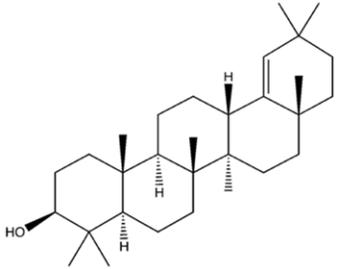
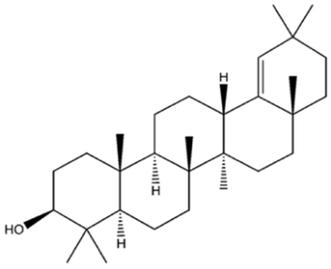
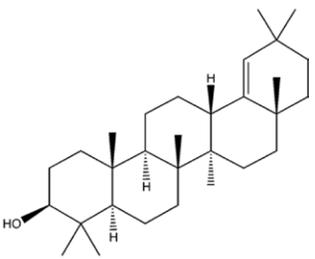
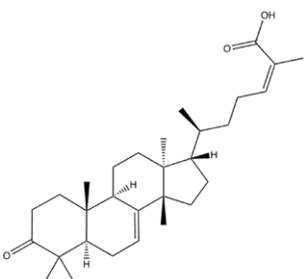
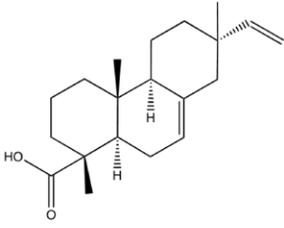
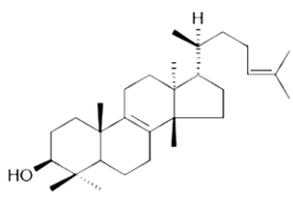
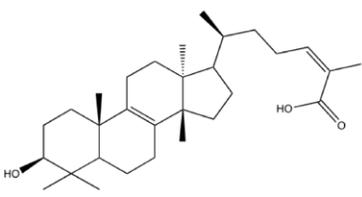
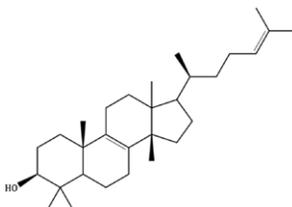
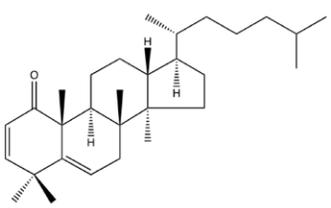
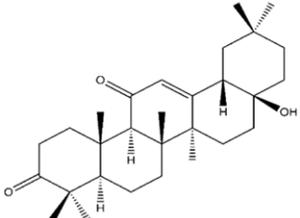
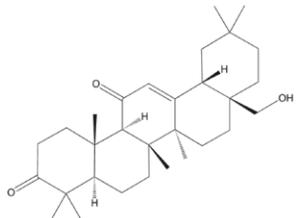
		
α -Terpinene (25)	α -Terpinolene (26)	Linalool (27)
		
Pulegone (28)	trans- β -Ocimene (29)	D-Limonene (30)
		
trans- β -Terpineol (31)	γ -Murolene (32)	γ -Terpinene (33)
		
α -Terpineol (34)	Verbenone (35)	trans-Pinocarveol (36)
		
1,8-Cineole (37)	trans-Verbenol (38)	2-Carene (39)

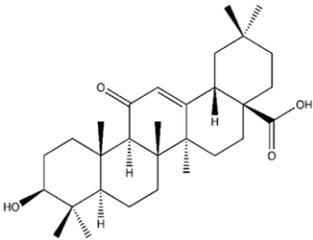
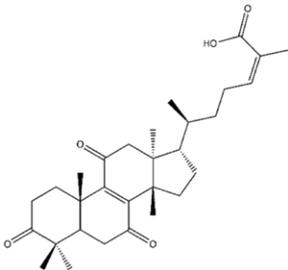
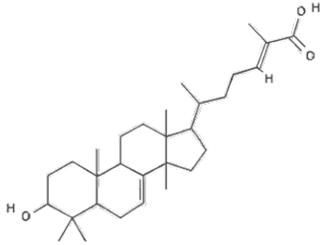
		
<p>p-Cymen-8-ol (40)</p>	<p>allo-Ocimene (41)</p>	<p>β-Ocimene (42)</p>
		
<p>d,l-Limonene (43)</p>	<p>Terpinolene (44)</p>	<p>Elemol (45)</p>
		
<p>Spathulenol (46)</p>	<p>γ-Amorphene (47)</p>	<p>Germacrene D (48)</p>
		
<p>(E)-2-epi-β-Caryophyllene (49)</p>	<p>γ-Gurjunene (50)</p>	<p>β-Elemene (51)</p>
		
<p>Germacrene B (52)</p>	<p>α-Cadinol (53)</p>	<p>α-Eudesmol (54)</p>

		
Guaiol (55)	(-)-β-Caryophyllene (56)	β-Guaiene (57)
		
β-Eudesmol (58)	Globulol (59)	Ledene (60)
		
Germacrene A (61)	δ-Cadinene (62)	(+)-β-Caryophyllene (63)
		
D-Nerolidol (64)	α-Humulene (65)	γ-Cadinene (66)
		
β-Curjunene (67)	Muurolene (68)	Epi-Bicyclosesquiphellandrene (69)

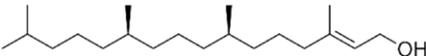
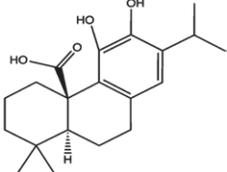
		
<p>Longifolene (70)</p>	<p>β-Caryophyllene (71)</p>	<p>α-Amorphene (72)</p>
		
<p>α-Cubebene (73)</p>	<p>Cubebol (74)</p>	<p>Farnesol (75)</p>
		
<p>Cedreanol (76)</p>	<p>Germacrene D-4-ol (77)</p>	<p>α-Bisabolol (78)</p>
		
<p>trans-Calamenene (79)</p>	<p>α-Calacorene (80)</p>	<p>Cadalene (81)</p>
		
<p>Nootkatone (82)</p>	<p>Caryophyllene oxide (83)</p>	<p>δ-Muurolene (84)</p>

TRITERPENOIDS		
		
Lupeol (85)	Pistagremic acid (86)	Betulin (87)
		
Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.) (88)	28-Norolean-17-en-3-one (89)	Oleanonic acid (90)
		
Moronic acid (91)	maslinic acid (92)	Masticadienonic acid (93)
		
Oleanolic acid (94)	(iso)-Masticadienonic acid (95)	β -amyrin (96)
		
Lupenone (97)	Lupanol (98)	Butyrospermol (99)

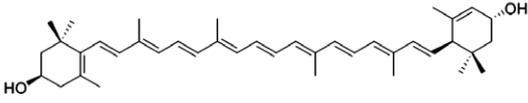
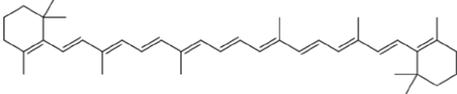
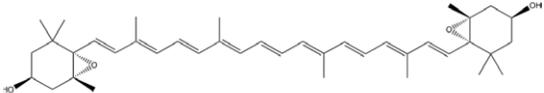
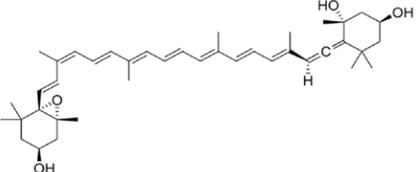
		
Dipterocarpol (100)	Oleanolic aldehyde (101)	-β-amyrone (102)
		
β-Amyrone (103)	Germanicol (104)	Betulonal (105)
		
Lup-20(29)-ene-3-one (106)	24-Z-Masticadienonic acid (107)	Isopimaric acid (108)
		
24-Z-Masticadienolic acid (109)	24-Z-Isomasticadienolic acid (110)	Tirucallol (111)
		
Dammaradienone (112)	3,11-Dioxo-28-norolean-12-en-17-ol (113)	Krukovine A (114)

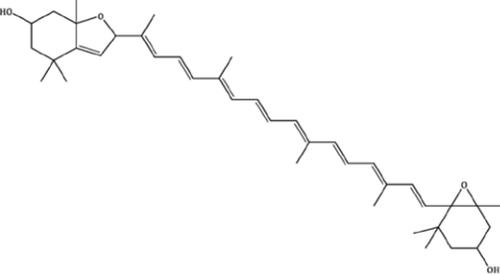
		
<p>3β-Hydroxy-11-oxo-olean-12-en-28-oic acid (115)</p>	<p>3,7,11-Trioxo-8,24(Z)-tirucalladien-26-oic acid (116)</p>	<p>3-Epimasticadienolic acid (117)</p>

DITERPENOIDS

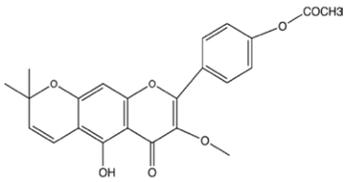
	
<p>Phytol (118)</p>	<p>Carnosic acid (119)</p>

TETRATERPENOIDS

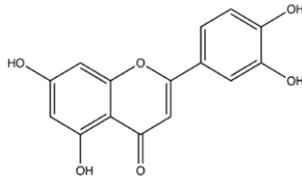
	
<p>Lutein (120)</p>	<p>β-Carotene (121)</p>
	
<p>Violaxanthin (122)</p>	<p>Neoxanthin (123)</p>


<p>Luteoxanthin (124)</p>

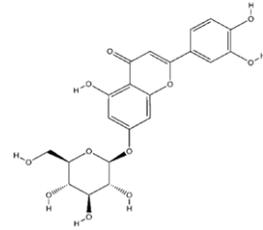
FLAVONOIDS



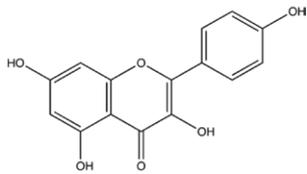
Carpachromene (125)



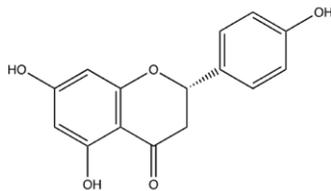
Luteolin (126)



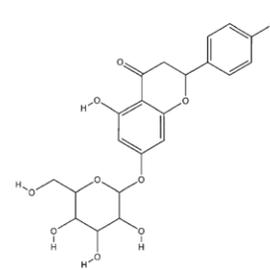
Luteolin-7-glucoside (127)



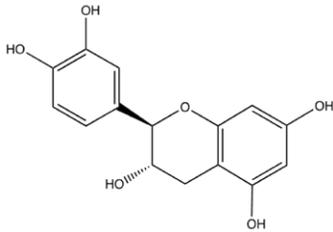
Kaempferol (128)



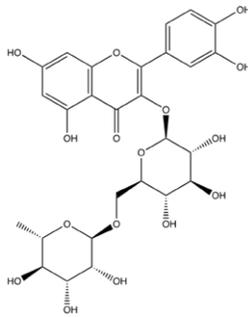
Naringenin (129)



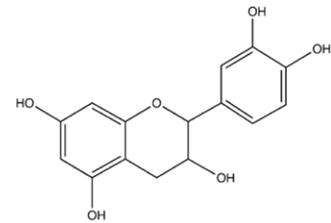
Naringenin 7-glucoside (130)



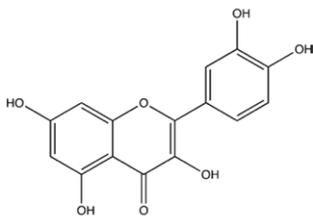
(+)-Catechin (131)



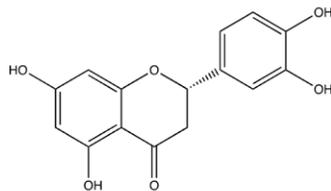
Rutin (132)



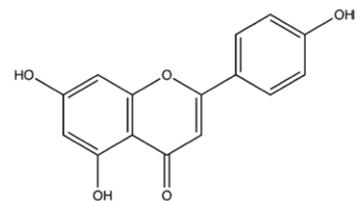
Catechin (133)



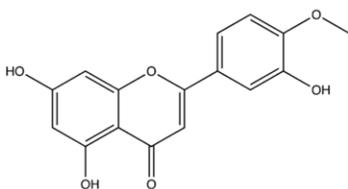
Quercetin (134)



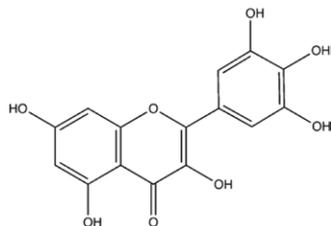
Eriodictyol (135)



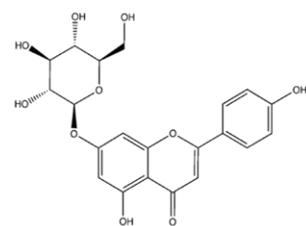
Apigenin (136)



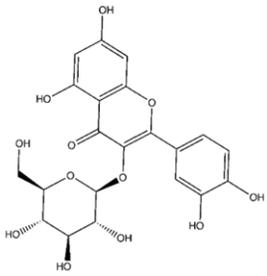
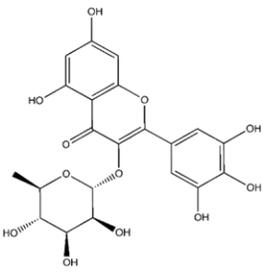
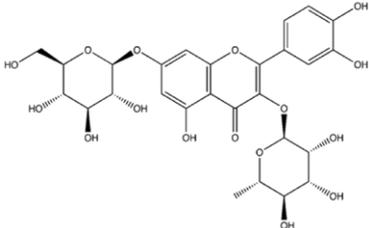
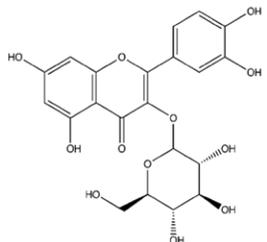
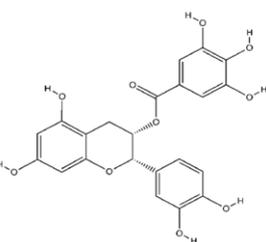
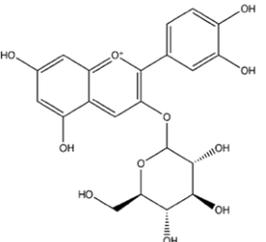
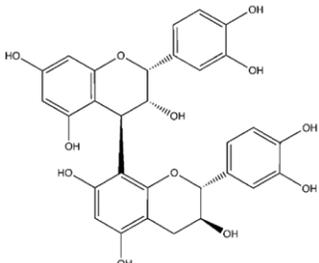
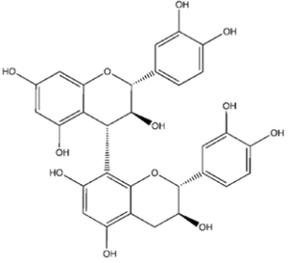
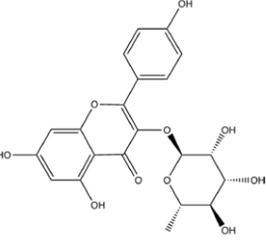
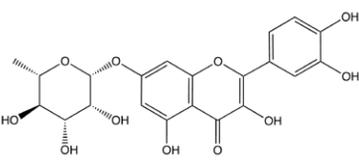
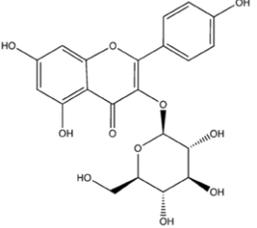
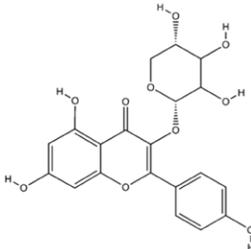
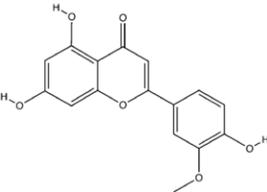
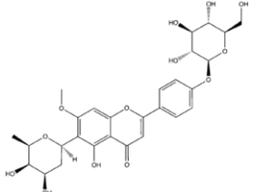
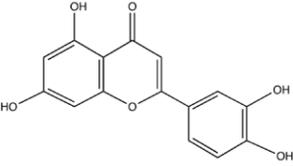
Diosmetin (137)



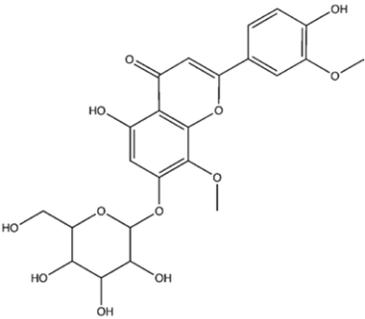
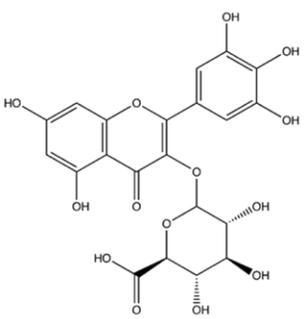
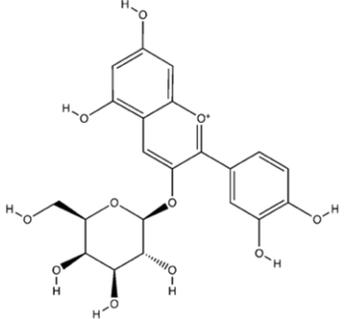
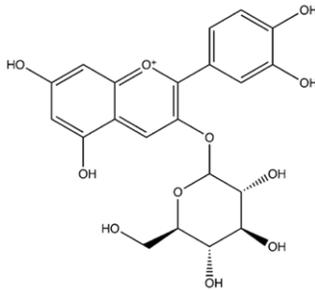
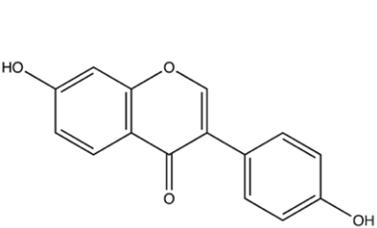
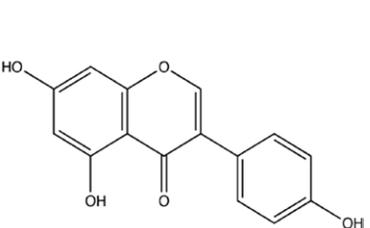
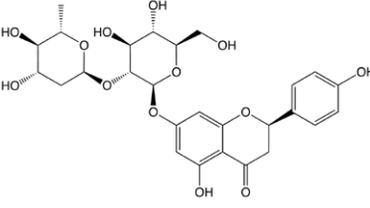
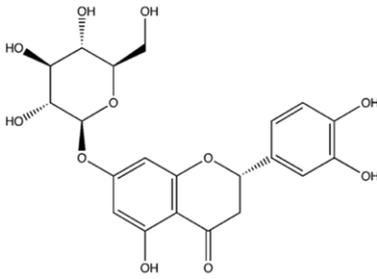
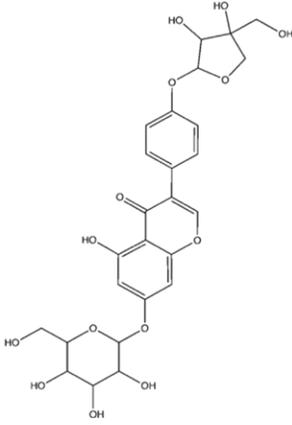
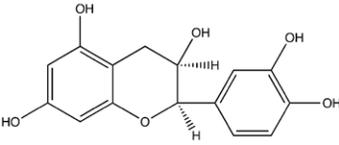
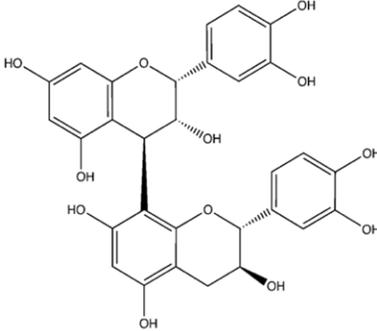
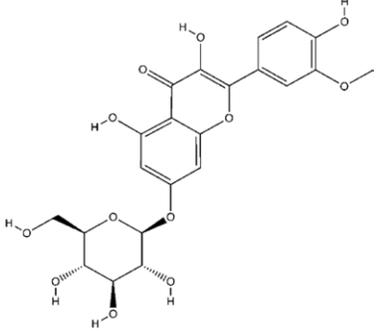
Myricetin (138)

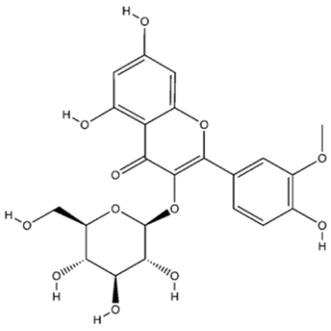
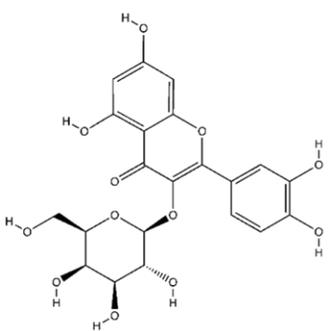
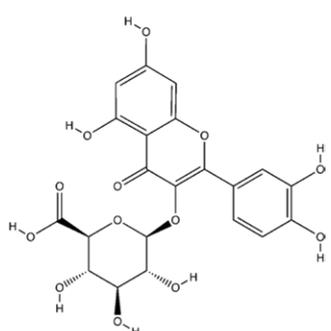
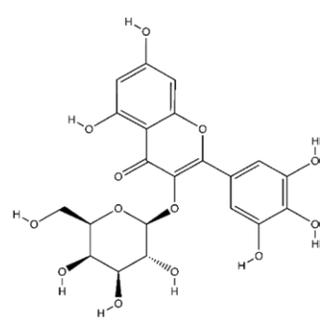
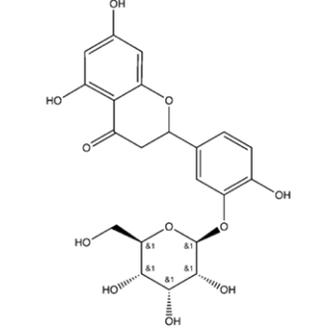
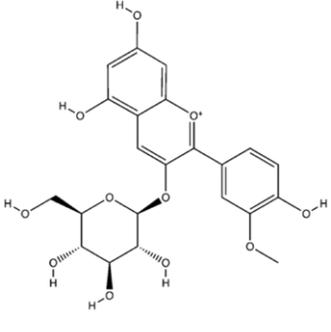
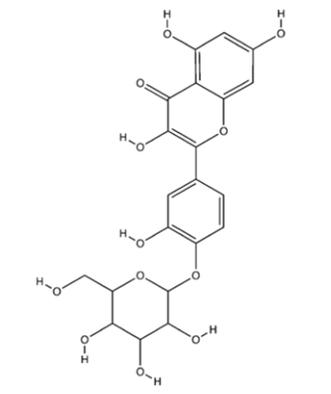
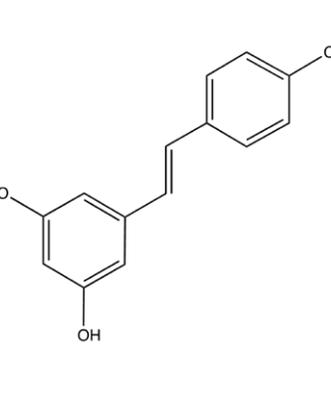
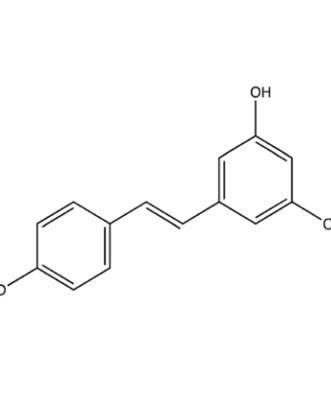
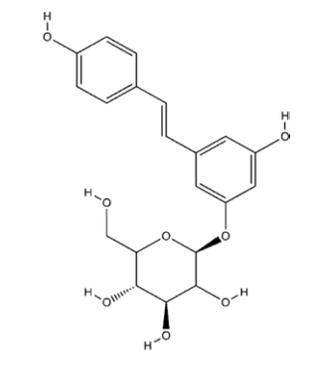


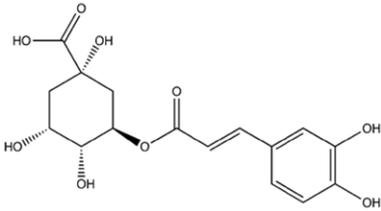
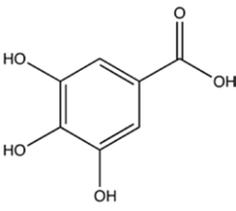
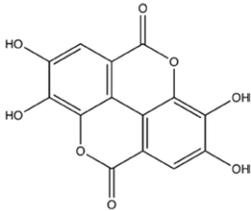
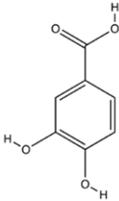
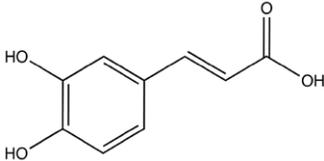
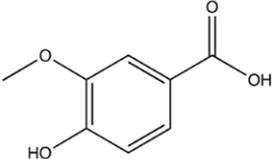
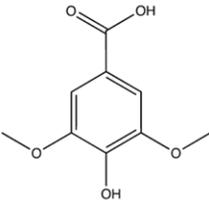
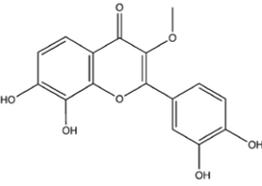
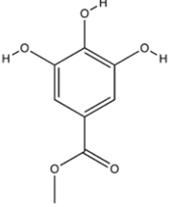
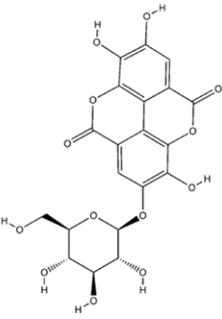
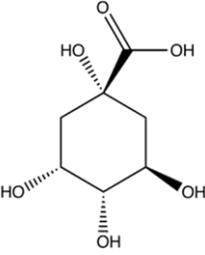
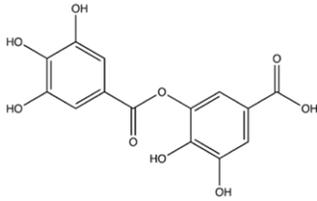
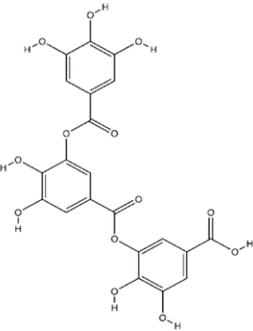
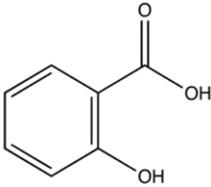
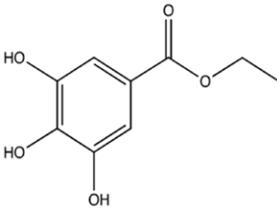
Apigenin 7-O-β-glucoside (139)

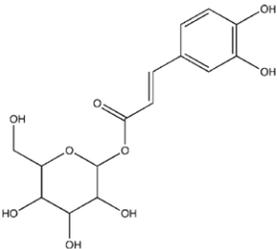
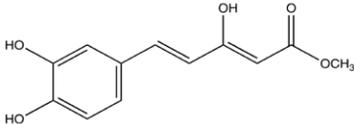
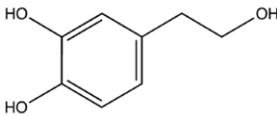
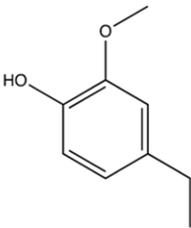
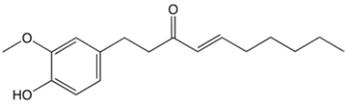
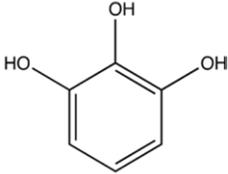
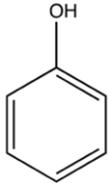
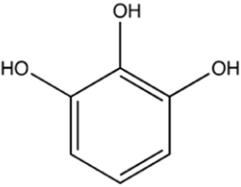
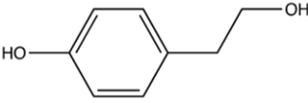
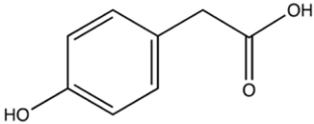
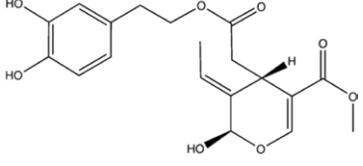
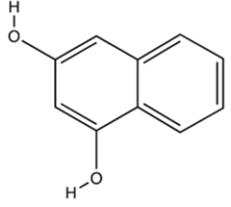
		
<p style="text-align: center;">Quercetin 3-O-β-glucoside (140)</p>	<p style="text-align: center;">Myricetin 3-O-α-rhamnoside (141)</p>	<p style="text-align: center;">Quercetin 3-O-glucoside-7-O-rhamnoside (142)</p>
		
<p style="text-align: center;">Quercetin 3-O-glucoside (143)</p>	<p style="text-align: center;">Epicatechin-3-gallate (144)</p>	<p style="text-align: center;">Cyanidin-3-O-glucoside (145)</p>
		
<p style="text-align: center;">Procyanidin B1 (146)</p>	<p style="text-align: center;">Procyanidin B3 (147)</p>	<p style="text-align: center;">Afzelin (148)</p>
		
<p style="text-align: center;">Quercetin 7-O-β-L-rhamnopyranoside (149)</p>	<p style="text-align: center;">Kaempferol-3-O-β-D-glucoside (150)</p>	<p style="text-align: center;">Kaempferol-3-O-(4''-O-galloyl)-α-L-arabinopyranoside (151)</p>
		
<p style="text-align: center;">Chrysoeriol (152)</p>	<p style="text-align: center;">Diandraflavone A (153)</p>	<p style="text-align: center;">3',5,7,4'-Tetrahydroxy-flavanone (154)</p>

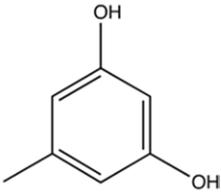
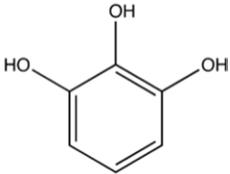
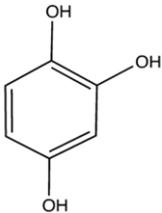
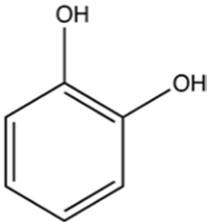
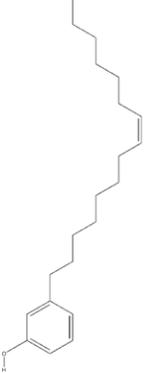
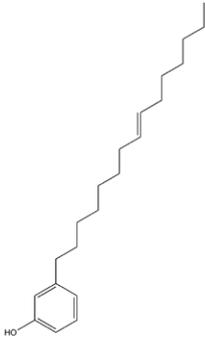
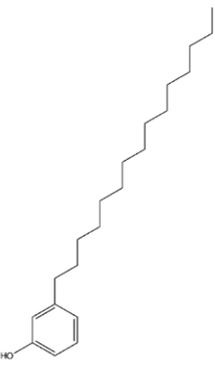
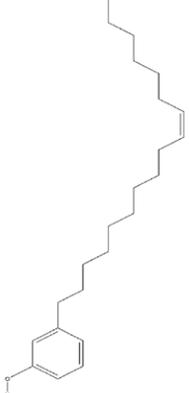
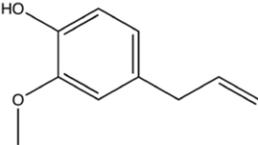
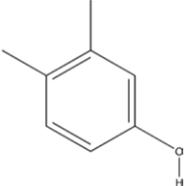
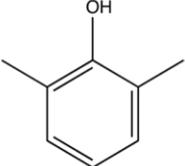
<p>3,5,4'-Trihydroxi-7-methoxy-flavanone (155)</p>	<p>Sakuranetin (156)</p>	<p>Delphinidin-3-O-glucoside (157)</p>
<p>Cyanidin-3-O-arabinoside (158)</p>	<p>D-Gallocatechin (159)</p>	<p>Myricetin-rhamnoside (160)</p>
<p>Myricetin-rutinoside (161)</p>	<p>Myricetin-glucoside (162)</p>	<p>Quercetin Derivative (163)</p>
<p>Quercetin-glucoside (164)</p>	<p>Quercetin-rhamnoside (165)</p>	<p>6'-Hydroxyhypolaetin 3'-methyl ether (166)</p>
<p>Luteolin-7-glucoside (167)</p>	<p>Quercetagetin 3-methyl ether 7-O-glucoside (168)</p>	<p>Isoscutellarein 8-O-glucoside (169)</p>

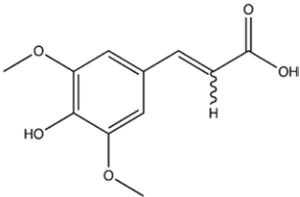
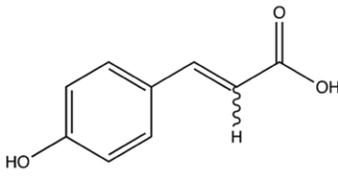
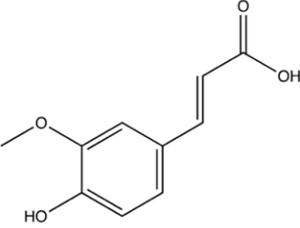
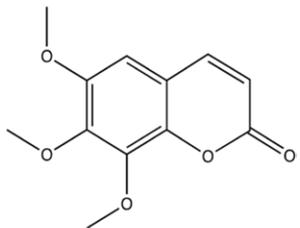
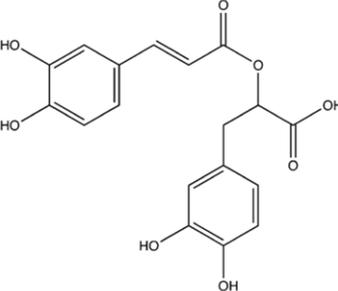
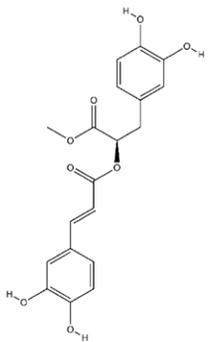
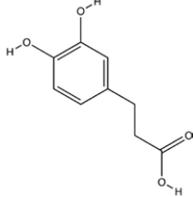
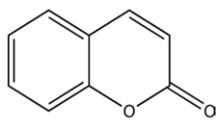
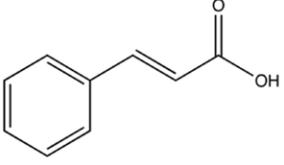
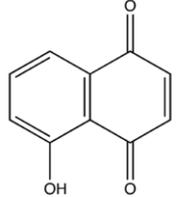
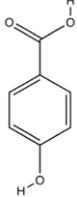
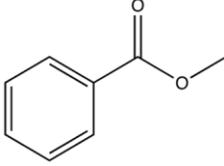
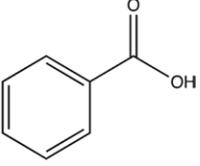
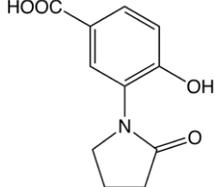
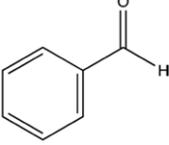
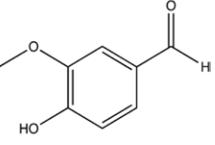
		
<p>Apigenin-7-glucoside (170)</p>	<p>Myricetin-O-glucuronide (171)</p>	<p>Cyanidin-3-galactoside (172)</p>
		
<p>Cyanidin-3-glucoside (173)</p>	<p>Daidzein (174)</p>	<p>Genistein (175)</p>
		
<p>Naringenin-7-O-neohesperidoside (176)</p>	<p>Eriodictyol-7-O-glucoside (177)</p>	<p>Genistein-7-O-glucoside (178)</p>
		
<p>Epicatechin (179)</p>	<p>Procyanidin dimer (180)</p>	<p>Isorhamnetin-7-O-glucoside (181)</p>

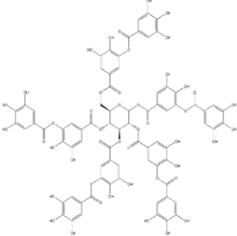
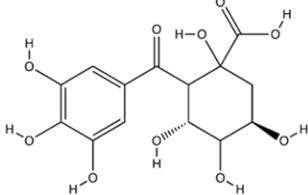
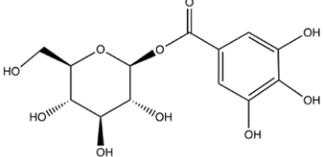
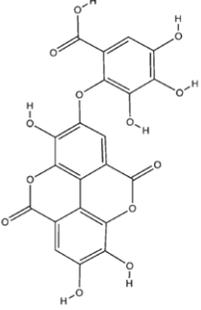
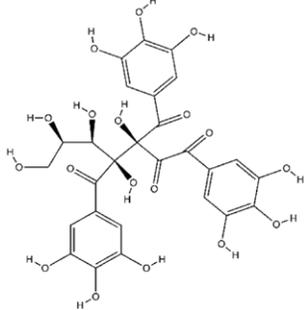
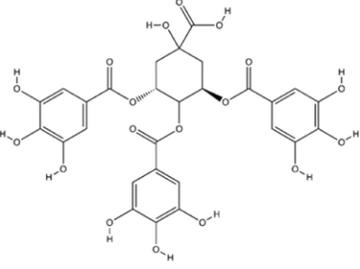
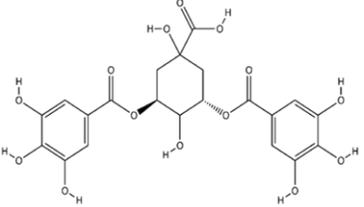
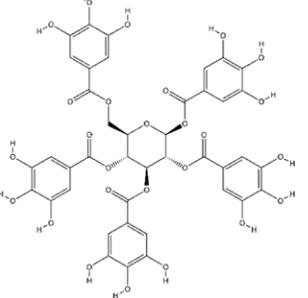
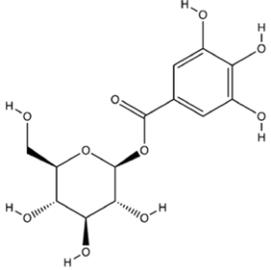
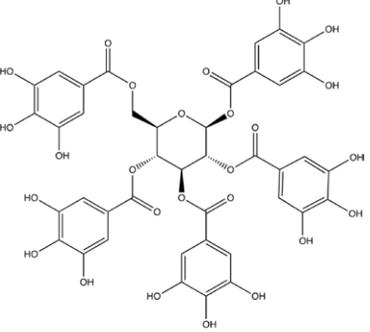
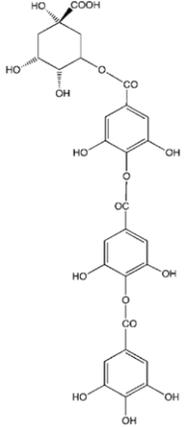
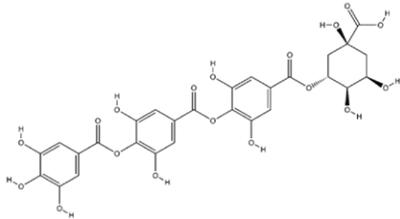
		
<p>Isorhamnetin-3-O-glucoside (182)</p>	<p>Quercetin-3-O-galactoside (183)</p>	<p>Quercetin-3-O-glucuronide (184)</p>
		
<p>Myricetin 3-O-galactoside (185)</p>	<p>Eriodictyol-3-O-glucoside (186)</p>	<p>Peonidin-3-O-glucoside (187)</p>
		
<p>Quercetin-4'-glucoside (188)</p>	<p>Resveratrol (189)</p>	<p>Trans-resveratrol (190)</p>
		
<p>Trans-resveratrol-3-O-β-glucoside (191)</p>		

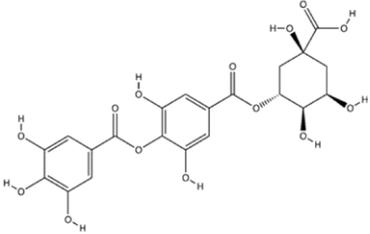
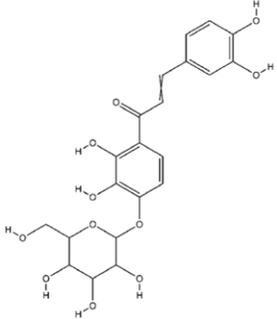
PHENOLIC COMPOUNDS		
		
Chlorogenic acid (192)	Gallic acid (193)	Ellagic acid (194)
		
Protocatechuic acid (195)	Caffeic acid (196)	Vanillic acid (197)
		
Syringic acid (198)	Transilutin (199)	Methyl gallate (200)
		
Ellagic acid glucoside (201)	Quinic acid (202)	Digallic acid (203)
		
Trigallic acid (204)	Salicylic acid (205)	Ethyl gallate (206)

		
Anacardic acid (207)	Caffeic acid hexoside (208)	Methyl 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-hydroxypenta-2,4-dienoate (209)
		
Hydroxytyrosol (210)	4-ethyl-2-methoxyphenol (211)	Trans-6-shogaol (212)
		
Pyrogallol (213)	Phenol (214)	4-vinylphenol (215)
		
Hydroquinone (216)	Benzetrienol (217)	Tyrosol (218)
		
4-Hydroxyphenylacetic acid (219)	Oleuropein aglycon (220)	Naphtoresorcinol (221)

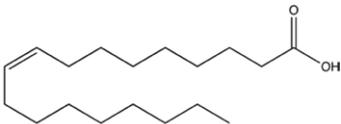
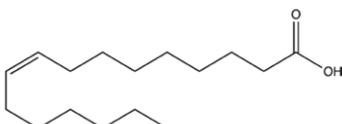
		
Orcinol (222)	1,2,3-Benzenetriol (223)	Hydroxyquinol (224)
		
Catechol (225)	(Z)-3-(Pentadec-8-en-1-yl)phenol (226)	3-(8-Pentadecenyl)-phenol (227)
		
3-(10-pentadecenyl)-phenol (228)	3-pentadecyl-phenol (229)	3-(10-heptadecenyl)-phenol (230)
		
Eugenol (231)	3,4-dimethylphenol (232)	2,6-dimethylphenol (233)

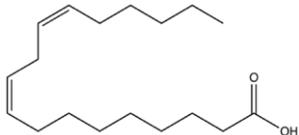
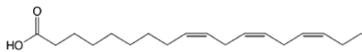
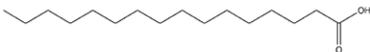
			
Sinapic acid (234)	p-Coumaric acid (235)	Ferulic acid (236)	
			
6,7,8-Trimethoxycoumarin (237)	Rosmarinic acid (238)	Methyl rosmarinate (239)	
			
3,4-Dihydroxyhydro-cinnamic acid (240)	Coumarin (241)	trans-Cinnamic acid (242)	
			
Juglone (243)	p-Hydroxybenzoic acid (244)	Methyl benzoate (245)	
			
Benzoic acid (246)	4-hydroxy-5-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-benzoic acid, (247)	Benzaldehyde (248)	Vanillin (249)

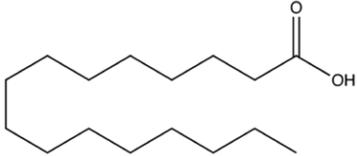
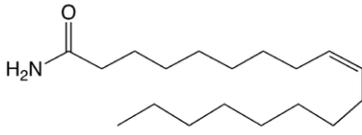
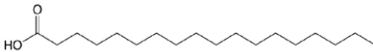
TANNINS		
		
Tannic acid (250)	Galloylquinic acid (251)	Glucogallin (252)
		
Valoneic acid dilactone (253)	Trigalloylglucose (254)	3,4,5-O-Trigalloyl quinic acid (255)
		
3,5-O-digalloyl quinic acid (256)	1,2,3,4,6-Pentagalloylglucose (257)	β -glucogallin (258)
		
Penta-O-galloyl- β -D-glucose (259)	Pistafolia A (260)	Pistafolin A (261)

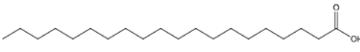
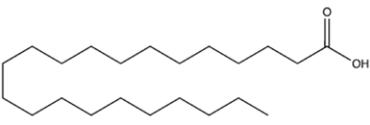
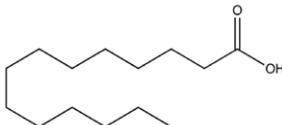
		
Pistafolin B (262)	Okanin 4'-galactoside (263)	

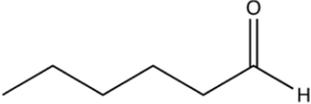
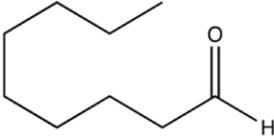
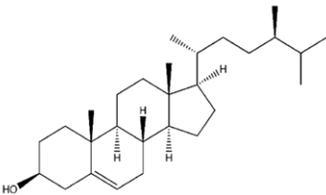
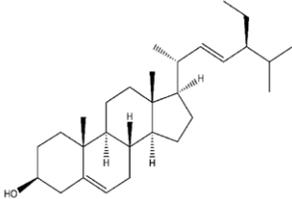
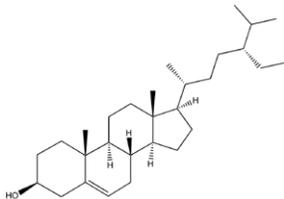
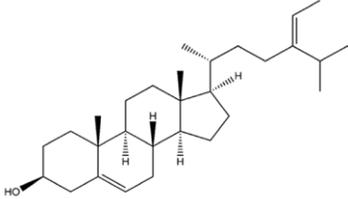
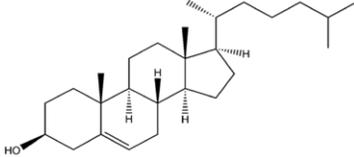
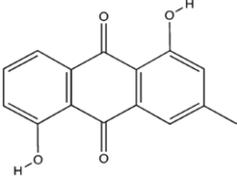
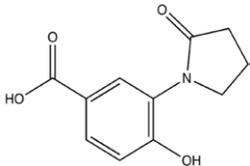
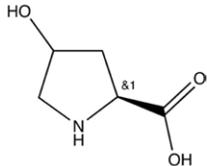
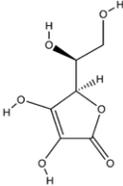
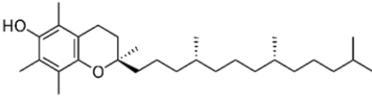
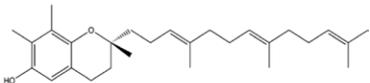
FATTY ACIDS

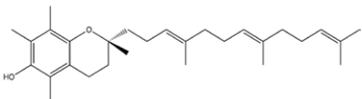
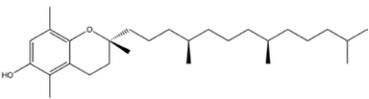
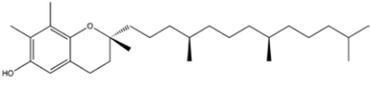
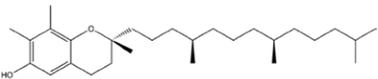
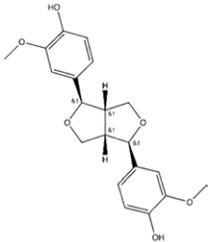
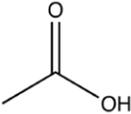
		
Oleic acid (264)	Palmitoleic acid (265)	Gadoleic acid (266)

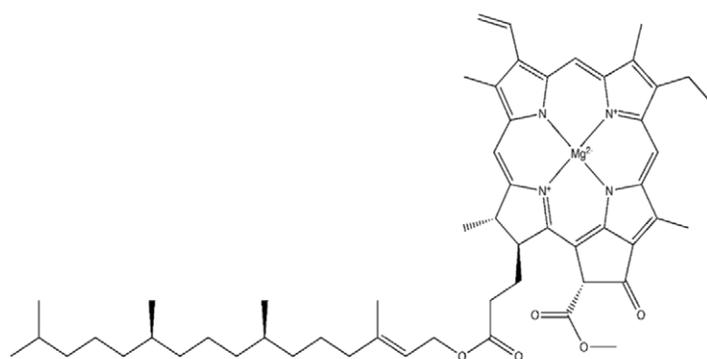
		
Linoleic acid (267)	Linolenic acid (268)	Palmitic acid (269)

		
Hexadecanoic acid (270)	9-octadecenamide, (Z) (271)	Stearic acid (272)

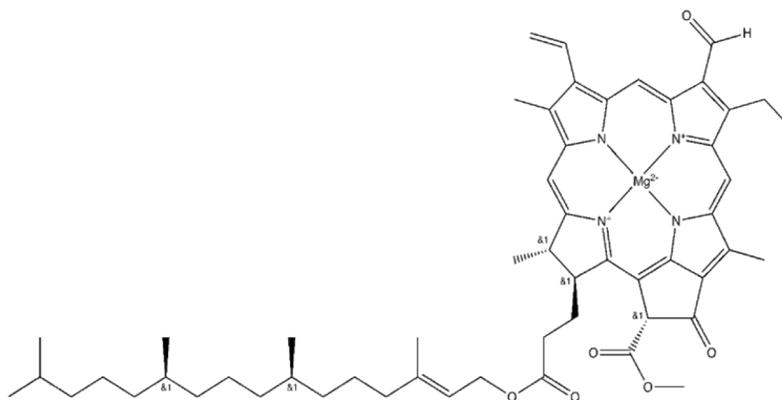
		
Arachidic acid (273)	Behenic acid (274)	Myristic acid (275)

		
Hexanal (276)	Nonanal (277)	
STERIODS		
		
Campesterol (278)	Stigmasterol (279)	β -Sitosterol (280)
		
Δ^5 -Avenasterol (281)	Cholesterol (282)	
MISCELLANEOUS COMPOUNDS		
		
1,5-Dihydroxy-3-methylanthraquinone (283)	4-Hydroxy-5-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-benzoic acid (Pistaciamide) (284)	4-Hydroxy-L-proline (285)
		
Ascorbic acid (286)	α -Tocopherol (287)	γ -Tocotrienol (288)

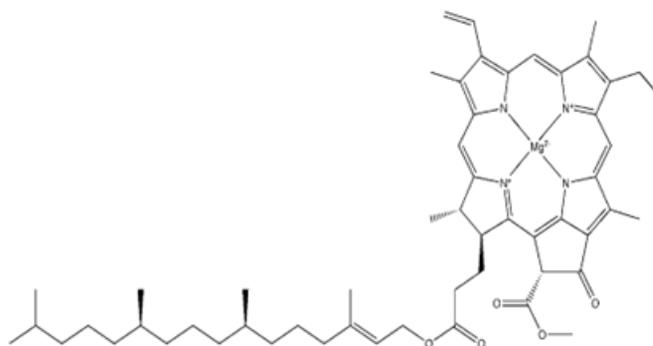
		
<p>α-Tocotrienol (289)</p>	<p>β-Tocopherol (290)</p>	<p>γ-Tocopherol (291)</p>
		
<p>δ-Tocopherol (292)</p>	<p>Pinoresinol (293)</p>	<p>Acetic acid (294)</p>



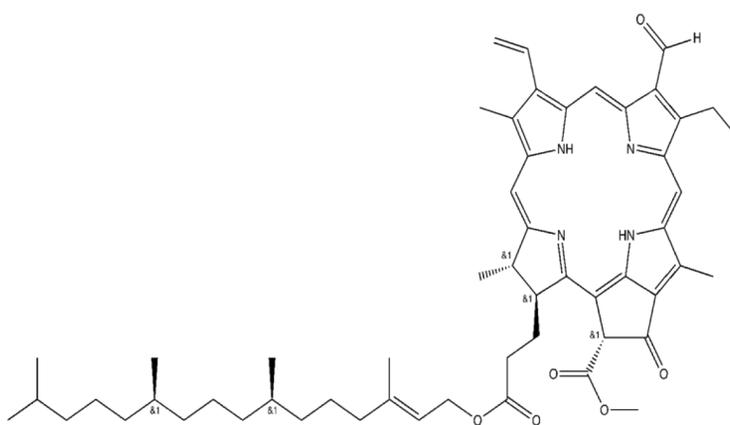
Chlorophyll a (295)



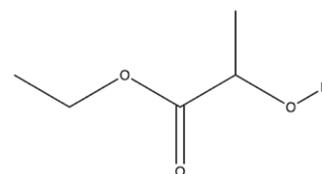
Chlorophyll b (296)



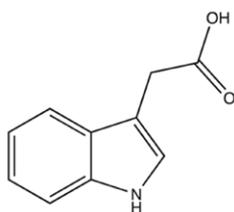
Pheophytin a (297)



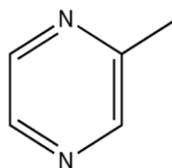
Pheophytin b (298)



Ethyl lactate (299)



Indole-3-acetic acid (300)



Methylpyrazine (301)



(E,E)-2,4-Nonadienal (302)

PISTACIA ATLANTICA

A total of 90 compounds have been identified in *P. atlantica*, including essential oil constituents, monoterpenoids, sesquiterpenoids, flavonoids, phenolic compounds, tannins, fatty acids, and steroids. Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids. *Pistacia atlantica* is found to have α -pinene (**1**) (3, 4, 6, 7, 10, 13, 14, 16-18, 24-26, 30), β -pinene (**2**) (3, 4, 7, 10, 13, 14, 25), Δ^3 -carene (**3**) (3), carveol (**4**) (3), epoxy-pinene (**5**) (3), limonene oxide (**6**) (3), myrteol (**7**) (3), limonene (**8**) (3, 16, 17, 25, 26), citral (**9**) (3), α -phellandrene (**10**) (3, 26), β -myrcene (**11**) (3, 16, 17), bornyl acetate (**12**) (4), terpinen-4-ol (**13**) (6, 14, 25), myrcene (**14**) (6, 14, 25), p-mentha-1(7),8-diene (**15**) (6), sabinene (**16**) (6, 12, 26), α -thujene (**17**) (10, 26), camphene (**18**) (10, 13, 14, 17, 25, 26), p-cymene (**19**) (10), cis-ocimene (**20**) (17), trans-ocimene (**21**) (17), β -phellandrene (**22**) (26), limonene dioxide (**23**) (26), thymol (**24**) (26), α -terpinene (**25**) (26), α -terpinolene (**26**) (26), linalool (**27**) (26), pulegone (**28**) (26), elemol (**45**) (4), spathulenol (**46**) (10, 13, 26), γ -amorphene (**47**) (13), germacrene D (**48**) (13, 19, 26), E-caryophyllene (**49**) (19), γ -gurjunene (**50**) (26), β -elemene (**51**) (26), germacrene B (**52**) (26), α -cadinol (**53**) (26), α -eudesmol (**54**) (26), guaiol (**55**) (26), caryophyllene (**56**) (26), β -guaiene (**57**) (26), β -eudesmol (**58**) (26), globulol (**59**) (26), ledene (**60**) (26), germacrene A (**61**) (26), and δ -cadinene (**62**) (26).

Among flavonoids, *P. atlantica* is found to have 5-hydroxy-8-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-2H-2,2-dimethylpyrano-6H-[2,3-g]chromen-6-one (3-methoxy-carpa-chromene) (**125**) (8), luteolin (**126**) (9, 18, 20, 23), luteolin-7-glucoside (**127**) (9), kaempferol (**128**) (9), naringenin (**129**) (9, 21), naringenin 7-glucoside (**130**) (9), (+)-catechin (**131**) (9), rutin (**132**) (15, 21, 22, 27, 28), catechin (**133**) (21), quercetin (**134**) (21, 22), eriodictyol (**135**) (23), and apigenin (**136**) (23).

Among other phenolic compounds, *P. atlantica* is found to have chlorogenic acid (**192**) (9, 11), gallic acid (**193**) (11, 15, 20-23, 27, 29), ellagic acid (**194**) (11, 23), protocatechuic acid

(**195**) (11), caffeic acid (**196**) (15, 28), vanillic acid (**197**) (15, 21), syringic acid (**198**) (15, 21), transilitin (**199**) (18), methyl gallate (**200**) (23, 27, 29), ellagic acid glucoside (**201**) (23), quinic acid (**202**) (27, 29), digallic acid (**203**) (27), trigallic acid (**204**) (27), methyl 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-hydroxypenta-2,4-dienoate (**209**) (9), hydroxytyrosol (**210**) (26), sinapic acid (**234**) (11, 15), p-coumaric acid (**235**) (15, 21), ferulic acid (**236**) (15, 21), juglone (**243**) (11), and p-hydroxybenzoic acid (**244**) (15).

Considering tannins, *P. atlantica* is found to have tannic acid (**250**) (21), galloylquinic acid (**251**) (27, 29), glucogallin (**252**) (27, 29), valoneic acid dilactone (**253**) (29), and trigalloylglucose (**254**) (29). Among fatty acids, oleic acid (**264**) (5), linoleic acid (**267**) (5), and palmitic acid (**269**) (5). Among steroids, *P. atlantica* is found to have campesterol (**278**) (5), stigmaterol (**279**) (5), β -sitosterol (**280**) (5), and Δ^5 -avenasterol (**281**) (5).

PISTACIA CHINENSIS

A total of 21 compounds have been identified in *P. chinensis*, including essential oil constituents, monoterpenoids, sesquiterpenoids, triterpenoids, flavonoids, phenolic compounds, tannins, steroids, and miscellaneous compounds.

Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids, *P. chinensis* presents Δ^3 -carene (**3**). Among triterpenoids and sterols, the species has lupeol (**85**) (33) and β -sitosterol (**280**) (33). Among flavonoids, *P. chinensis* is found to have quercetin (**134**) (33), apigenin (**136**) (32), diosmetin (**137**) (32), myricetin (**138**) (32, 33), apigenin 7-O- β -glucoside (**139**) (32), quercetin 3-O- β -glucoside (**140**) (32, 33), myricetin 3-O- α -rhamnoside (**141**) (32, 33), quercetin 3-O- β -glucoside-7-O- α -rhamnoside (**142**) (32), quercetin 3-O-glucoside (**143**) (34, 35), epicatechin-3-gallate (**144**) (34), cyanidin-3-O-glucoside (**145**) (35), procyanidin B1 (**146**) (35), procyanidin B3 (**147**) (35), and afzelin (**148**).

Among other phenolic compounds, *P. chinensis* is found to have gallic acid (**193**). Among tannins, *P. chinensis* is found to have 3,4,5-O-trigalloyl quinic acid (**255**) and 3,5-O-digalloyl quinic acid (**256**) (34). Among

miscellaneous compounds, *P. chinensis* is found to have 4-hydroxy-5-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-benzoic acid (Pistaciamide) (**284**) (31).

PISTACIA EURYCARPA

A total of 5 compounds have been identified in *P. eurycarpa*. Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids, *P. eurycarpa* presents α -pinene (**1**) (36). Among diterpenoids, *P. eurycarpa* is found to have phytol (**118**) (36). Among phenolic compounds, *P. eurycarpa* is found to have 4-ethyl-2-methoxyphenol (**211**) (36). Among fatty acids, *P. eurycarpa* is found to have hexadecanoic acid (**270**) (36).

PISTACIA INTEGERRIMA

A total of 20 compounds have been identified in *P. integerrima*, including flavonoids, phenolic compounds, fatty acids, steroids, and miscellaneous compounds.

Among flavonoids, *P. integerrima* is found to have kaempferol (**128**) (37), naringenin (**129**) (42), rutin (**132**) (37), quercetin (**134**) (37, 40), apigenin (**136**) (37), quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside (**149**) (37), kaempferol-3-O- β -D-glucoside (**150**) (37), kaempferol-3-O-(4"-O-galloyl)- α -L-arabinopyranoside (**151**) (37), chrysoeriol (**152**) (39), diandraflavone A (**153**) (39), 3,5,7,4'-tetrahydroxy-flavanone (**154**) (42), 3,5,4'-trihydroxy,7-methoxy-flavanone (**155**) (42), and Sakuranetin (**156**) (42). Other phenolic compounds also were identified in this species: gallic acid (**193**) (41), pyrogallol (**213**) (40), 6,7,8-trimethoxycoumarin (**237**) (41), and methyl benzoate (**245**) (41).

Among fatty acids, *P. integerrima* presents 9-octadecenamamide, (Z) (**271**) (43). Among steroids, *P. integerrima* is found to have β -sitosterol (**280**) (43). Among miscellaneous compounds, *P. integerrima* is found to have 1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone (**283**) (41).

PISTACIA KHINJUK

A total of 24 compounds have been identified in *P. khinjuk*, including essential oil compounds,

monoterpenoids, sesquiterpenoids, flavonoids, phenolic compounds, tannins, fatty acids, and miscellaneous compounds. Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids, *P. khinjuk* is found to have α -pinene (**1**) (44, 48), β -pinene (**2**) (44, 47, 49), limonene (**8**) (48), myrcene (**14**) (44, 48), sabinene (**16**) (47), trans- β -ocimene (**29**) (47), D-limonene (**30**) (47), spathulenol (**46**) (44, 47), germacrene B (**52**) (44), caryophyllene (**56**) (47) β -caryophyllene (**63**) (44, 48, 49), D-nerolidol (**64**) (47), and α -humulene (**65**) (48).

Among flavonoids, *P. khinjuk* is found to have rutin (**132**) (46), quercetin 3-O-glucoside (**143**) (34), and epicatechin-3-gallate (**144**) (34). And others phenolic compounds, such as gallic acid (**193**) (46), caffeic acid (**196**) (46), sinapic acid (**234**) (46), and ferulic acid (**236**) (46). Among tannins, *P. khinjuk* is found to have 3,4,5-O-trigalloyl quinic acid (**255**) (34) and 3,5-O-digalloyl quinic acid (**256**) (34). Among fatty acids, *P. khinjuk* is found to have oleic acid (**264**) (45). Among miscellaneous compounds, *P. khinjuk* is found to have ascorbic acid (**286**) (46).

PISTACIA LENTISCUS

A total of 142 compounds were identified in *P. lentiscus*, including essential oil constituents, monoterpenoids, sesquiterpenoids, triterpenoids, diterpenoids, flavonoids, phenolic compounds, tannins, fatty acids, steroids, and miscellaneous compounds. Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids, *P. lentiscus* is found to have α -pinene (**1**) (51, 53, 54, 57, 58, 60, 63, 69, 71, 73, 77, 79, 81, 83-86, 90, 97), β -pinene (**2**) (49, 53, 54, 57, 60, 63, 81, 83, 84), limonene (**8**) (51, 53, 57, 60, 67, 73, 86, 97), β -myrcene (**11**) (53, 63, 86, 90), terpinen-4-ol (**13**) (54, 57, 61, 63, 69, 72, 84, 86), myrcene (**14**) (51, 57, 60, 67, 77, 79, 83), sabinene (**16**) (54, 57, 79, 84), camphene (**18**) (60), p-cymene (**19**) (57), β -phellandrene (**22**) (49), linalool (**27**) (59), D-limonene (**30**) (91), trans- β -terpineol (**31**) (54), γ -muurolene (**32**) (54), γ -terpinene (**33**) (57, 91), α -terpineol (**34**) (57, 59, 61, 71), verbenone (**35**) (59, 84), trans-pinocarveol (**36**) (59), 1,8 cineole (**37**) (63), trans-verbenol (**38**) (85), 2-carene (**39**)

(91), germacrene D (**48**) (49, 51, 57, 67, 73, 80, 84, 86, 97), α -cadinol (**53**) (67), caryophyllene (**56**) (84), β -eudesmol (**58**) (79), δ -cadinene (**62**) (67, 69, 73, 79, 80, 84, 97), β -caryophyllene (**63**) (49, 53, 60, 61, 69, 71, 73, 79, 86, 97), α -humulene (**65**) (51), γ -cadinene (**66**) (49, 54, 80), β -gurjunene (**67**) (51), muurolene (**68**) (51), epi-bicyclosesquiphellandrene (**69**) (51), longifolene (**70**) (54), trans-caryophyllene (**71**) (67, 80), α -amorphene (**72**) (67), α -cubebene (**73**) (67), cubebol (**74**) (78), farnesol (**75**) (78), cedreanol (**76**) (79), germacrene D-4-ol (**77**) (80), α -bisabolol (**78**) (80), trans-calamenene (**79**) (91), α -calacorene (**80**) (91), cadalene (**81**) (91), and nootkatone (**82**) (91).

Considering triterpenoids, the species presents lupeol (**85**) (78, 92), 28-norolean-17-en-3-one (**89**) (66, 68), oleanonic acid (**90**) (68, 85), moronic acid (**91**) (68, 74, 85, 92), 11-hydroxyoleanolic acid (**92**) (68), masticadienonic acid (**93**) (68, 74), oleanolic acid (**94**) (74, 92), (iso)-masticadienonic acid (**95**) (74, 85), β -amyrin (**96**) (78, 92), lupenone (**97**) (78), lupanol (**98**) (78), butyrospermol (**99**) (92), dipterocarpol (**100**) (92), oleanolic aldehyde (**101**) (92), 28-hydroxy- β -amyrone (**102**) (92), β -amyrone (**103**) (92), germanicol (**104**) (92), betulonal (**105**) (92), lup-20(29)-ene-3-one (**106**) (92), 24Z-masticadienonic acid (**107**) (92), 24Z-isomasticadienonic acid (**108**) (92), 24Z-masticadienolic acid (**109**) (92), 24Z-isomasticadienolic acid (**110**) (92), tirucallol (**111**) (92), dammaradienone (**112**) (92), 3,11-dioxo-28-norolean-12-en-17-ol (**113**) (95), krukovine A (**114**) (95), 3 β -hydroxy-11-oxo-olean-12-en-28-oic acid (**115**) (95), and 3,7,11-trioxo-8,24(Z)-tirucalladien-26-oic acid (**116**) (95). One diterpene was found: carnosic acid (**119**) (82).

Among flavonoids, *P. lentiscus* has luteolin (**126**) (70, 75, 82), kaempferol (**128**) (70, 82), rutin (**132**) (96), catechin (**133**) (50, 65, 75, 93), quercetin (**134**) (70, 87, 93), apigenin (**136**) (82), myricetin (**138**) (87, 96), quercetin 3-O-glucoside (**143**) (34), epicatechin-3-gallate (**144**) (34), cyanidin-3-O-glucoside (**145**) (50, 56), delphinidin-3-O-glucoside (**157**), (50, 56) cyanidin-3-O-arabinoside (**158**) (56), D-gallocatechin (**159**) (70), myricetin-rhamnoside (**160**) (70, 72,

87, 94), myricetin-rutinoside (**161**) (72), myricetin-glucoside (**162**) (72), aquercetin derivative (**163**) (72), quercetin-glucoside (**164**) (72), and quercetin-rhamnoside (**165**) (72, 75, 87, 94).

Among phenolic compounds, *P. lentiscus* is found to have gallic acid (**193**) (50, 55, 72, 75, 82, 87, 88, 93, 96), ellagic acid (**194**) (75), vanillic acid (**197**) (82), syringic acid (**198**) (75), digallic acid (**203**) (62), salicylic acid (**205**) (75, 82), ethyl gallate (**206**) (96), phenol (**214**) (66, 91), 4-vinylphenol (**215**) (64), hydroquinone (**216**) (66), benzotrienol (**217**) (66), tyrosol (**218**) (82), 4-hydroxyphenylacetic acid (**219**) (82), oleuropein aglycon (**220**) (82), naphtoresorcinol (**221**) (82), orcinol (**222**) (91), 1,2,3-benzenetriol (**223**) (91), hydroxyquinol (**224**) (91), catechol (**225**) (91), (Z)-3-(pentadec-8-en-1-yl)phenol (**226**) (91), p-coumaric acid (**235**) (82), ferulic acid (**236**) (82), 3,4-dihydroxyhydro-cinnamic acid (**240**) (75), coumarin (**241**) (82), trans-cinnamic acid (**242**) (82), and benzoic acid (**246**) (75). Among tannins, *P. lentiscus* is found to have galloylquinic acid (**251**) (70, 72), glucogallin (**252**) (72), 3,4,5-O-trigalloyl quinic acid (**255**) (34, 50), 3,5-O-digalloyl quinic acid (**256**) (34), 1,2,3,4,6-Pentagalloylglucose (**257**) (55), and β -glucogallin (**258**) (65).

Among fatty acids, *P. lentiscus* is found to have oleic acid (**264**) (64, 76, 89), palmitoleic acid (**265**) (64), gadoleic acid (**266**) (64), linoleic acid (**267**) (64, 76, 89), linolenic acid (**268**) (64), palmitic acid (**269**) (64, 76, 89), stearic acid (**272**) (64, 89), and arachidic acid (**273**) (64). Among steroids, *P. lentiscus* is found to have campesterol (**278**) (64), stigmasterol (**279**) (64), β -sitosterol (**280**) (64, 78, 89), and cholesterol (**282**) (64). Among miscellaneous compounds, *P. lentiscus* is found to have α -tocopherol (**287**) (52, 78, 89), γ -tocotrienol (**288**) (89), α -tocotrienol (**289**) (89), and pinoresinol (**293**) (82).

PISTACIA TEREBINTHUS

A total of 44 compounds have been identified in *P. terebinthus*.

Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids, *P. terebinthus* is found to have α -pinene (**1**) (98, 99, 101,

103, 105, 107-110, 113), β -pinene (**2**) (98, 99, 101, 107, 108, 113), limonene (**8**) (10, 98, 101, 103, 107, 110, 113), α -phellandrene (**10**) (12), β -myrcene (**11**) (109), camphene (**18**) (108, 114), β -phellandrene (**22**) (108), α -terpineol (**34**) (110, 113), 2-carene (**39**) (107), p-cymen-8-ol (**40**) (101), allo-ocimene (**41**) (103), β -ocimene (**42**) (105), D,L-limonene (**43**) (105), terpinolene (**44**) (108), spathulenol (**46**) (101), germacrene D (**48**) (98), caryophyllene oxide (**83**) (101), and δ -muurolene (**84**) (107).

Among tetraterpenoids, *P. terebinthus* presents lutein (**120**) (104) and β -carotene (**121**) (104). Among flavonoids, *P. terebinthus* is found to have luteolin (**126**) (100, 102, 111, 112), luteolin-7-glucoside (**127**) (102), rutin (**132**) (112), quercetin (**134**) (100, 112), apigenin (**136**) (100), 6'-hydroxyhypolaetin 3'-methyl ether (**166**) (100), luteolin-7-glucoside (**167**) (100), quercetagenin 3-methyl ether 7-O-glucoside (**168**) (100), isoscutellarein 8-O-glucoside (**169**) (100), apigenin-7-glucoside (**170**) (102), and myricetin-O-glucuronide (**171**) (112). Among phenolic compounds, *P. terebinthus* is found to have gallic acid (**193**) (112) and quinic acid (**202**) (112).

Among fatty acids, oleic acid (**264**) (104, 105, 106), palmitoleic acid (**265**) (104), linoleic acid (**267**) (104), palmitic acid (**269**) (104, 105), and stearic acid (**272**) (104). Among miscellaneous compounds, *P. terebinthus* is found to have α -tocopherol (**287**) (104), β -tocopherol (**290**) (104), γ -tocopherol (**291**) (104), δ -tocopherol (**292**) (104), and acetic acid (**294**) (107).

PISTACIA VERA

A total of 105 compounds have been identified in *P. vera*. Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids, *P. vera* is found to have α -pinene (**1**) (113-115, 125, 133, 139, 145), β -pinene (**2**) (113-115, 145), limonene (**8**) (113, 114, 133), bornyl acetate (**12**) (125), terpinen-4-ol (**13**) (113), myrcene (**14**) (139), α -thujene (**17**) (115, 133), camphene (**18**) (114), α -terpinolene (**26**) (133), α -terpineol (**34**) (113), trans-pinocarveol (**36**) (114), trans-verbenol (**38**) (114), D,L-limonene (**43**) (139), and terpinolene

(**44**) (125). Among triterpenoids, *P. vera* is found to have 3-epimasticadienolic acid (**117**) (142). Among tetraterpenoids, *P. vera* is found to have lutein (**120**) (118, 119, 123), β -carotene (**121**) (118, 119), violaxanthin (**122**) (118), neoxanthin (**123**) (118), and luteoxanthin (**124**) (118).

Among flavonoids, *P. vera* is found to have luteolin (**126**) (120, 129), kaempferol (**128**) (129), naringenin (**129**) (120, 129, 132), (+)-catechin (**131**) (130, 137), rutin (**132**) (120), catechin (**133**) (129, 132, 140, 141), quercetin (**134**) (120, 129, 146), eriodictyol (**135**) (120, 129, 141), apigenin (**136**) (120, 129, 146), myricetin (**138**) (130, 146), quercetin 3-O-glucoside (**143**) (130, 135, 137), cyanidin-3-O-glucoside (**145**) (129, 137, 140), kaempferol-3-O- β -d-glucoside (**150**) (137), Quercetin Derivative (**163**) (129, 132), quercetin-glucoside (**164**) (140), cyanidin-3-galactoside (**172**) (117, 120, 123, 129), cyanidin-3-glucoside (**173**) (117, 120, 123), daidzein (**174**) (124, 129), genistein (**175**) (124, 129), naringenin-7-O-neohesperidoside (**176**) (129), eriodictyol-7-O-glucoside (**177**) (129, 132, 139, 141), genistein-7-O-glucoside (**178**) (129), epicatechin (**179**) (129, 137), procyanidin dimer (**180**) (130, 137), isorhamnetin-7-O-glucoside (**181**) (132), isorhamnetin-3-O-glucoside (**182**) (132), quercetin-3-O-galactoside (**183**) (135, 137, 140), quercetin 3-O-glucuronide (**184**) (135), myricetin 3-O-galactoside (**185**) (135), eriodictyol-3-O-glucoside (**186**) (137), peonidin-3-glucoside (**187**) (140), quercetin-4'-glucoside (**188**) (140), resveratrol (**189**) (116), trans-resveratrol (**190**) (124, 126), and trans-resveratrol-3-O- β -glucoside (**191**) (126).

Among phenolic compounds, *P. vera* is found to have gallic acid (**193**) (129, 130, 132, 135, 136, 141, 143), protocatechuic acid (**195**) (132, 135, 139, 143), anacardic acid (**207**) (135), caffeic acid hexoside (**208**) (137), phenol (**214**) (139), 3-(8-pentadecenyl)-phenol (**227**) (127), 3-(10-pentadecenyl)-phenol (**228**) (127), 3-pentadecyl-phenol (**229**) (127), 3-(10-heptadecenyl)-phenol (**230**) (127), eugenol (**231**) (139), 3,4-dimethylphenol (**232**) (139), 2,6-dimethylphenol (**233**) (139), 4-hydroxybenzoic acid (**247**) (132, 143), benzaldehyde (**248**) (139), and vanillin (**249**) (139).

Among tannins, *P. vera* is found to have β -glucogallin (**258**)(135), penta-O-galloyl- β -d-glucose (**259**) (135, 136), and okanin 4'-galactoside (**263**) (140). Among fatty acids, *P. vera* is found to have oleic acid (**264**) (121, 122, 128, 134, 140, 143, 144), palmitoleic acid (**265**) (121, 144), gadoleic acid (**266**) (121), linoleic acid (**267**) (121, 128, 134, 140, 143, 144), linolenic acid (**268**) (121, 144), palmitic acid (**269**) (121, 128, 144), hexadecanoic acid (**270**) (121), stearic acid (**272**) (121, 128, 144), arachidic acid (**273**) (121), behenic acid (**274**) (121), myristic acid (**275**) (121), hexanal (**276**) (139), and nonanal (**277**) (139). Among steroids, *P. vera* is found to have campesterol (**278**) (144), stigmasterol (**279**) (138, 144), β -sitosterol (**280**) (122, 144), Δ^5 -avenasterol (**281**) (144), and cholesterol (**282**) (144).

Among miscellaneous compounds, *P. vera* is found to have 4-hydroxy-l-proline (**285**) (131), ascorbic acid (**286**) (124), α -tocopherol (**287**) (124), γ -tocotrienol (**288**) (124), β -tocopherol (**290**) (119), γ -tocopherol (**291**) (119, 144), δ -tocopherol (**292**) (119, 144), chlorophyll a (**295**)(118, 123), chlorophyll b (**296**) (118, 123), pheophytin a (**297**)(118), pheophytin b (**298**) (118), ethyl lactate (**299**) (131), indole-3-acetic acid (**300**) (131), methylpyrazine (**301**) (139), and (E,E)-2,4-nonadienal (**302**) (139).

PISTACIA WEIMANNIFOLIA

A total of 4 compounds have been identified in *P. weinmannifolia*, including essential oil constituents, monoterpenoids, sesquiterpenoids, and tannins. Among essential oil constituents, monoterpenoids, and sesquiterpenoids, *P. weinmannifolia* is found to have α -pinene (**1**) (149). Among tannins, *P. weinmannifolia* is found to have pistafolia A (**260**) (147), pistafolin A (**261**) (148), and pistafolin B (**262**) (148).

PHARMACOLOGICAL USES

Pistacia sp chemical compounds present several biological and pharmacological activities, potentially useful. Table 2 presents these activities.

Antioxidant. Antioxidant effects have been tested in various species of *Pistacia*. 2,2-di-

phenylpicrylhydrazyl (DPPH) assay, 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) assay, NO scavenging, beta carotene bleaching assay, and ferric reducing antioxidant power (FRAP) are among the various assays used to determine antioxidant power.

Phenolic components, methyl gallate (**200**), valoneic acid dilactone (**253**), and quinic acid (**202**) from *P. atlantica* galls proved antioxidant capacity as methyl gallate and valoneic acid were important in the FRAP and ABTS scavenging assays and quinic acid was the main antioxidant activity influencer in the DPPH method (29). The essential oil, rich in monoterpenes and oxygenated sesquiterpenes from leaves, showed higher antioxidant capacity compared to ascorbic acid (41). Total phenolic and flavonoid content can be related to antioxidant activity of *P. atlantica* leaves (150) as oil from air dried leaves was found to be a significant source of natural antioxidants (151). *P. atlantica* subspecies *Kurdica* also showed antioxidant capacity (152). The hulls also showed significant antioxidant activity (153), and highest antioxidant activity may be attributed to the higher total phenolic and flavonoid content (15). Fruits, leaves, buds, stems, roots, and internal and external trunk barks were also assessed; extracts of leaves and buds had the highest phenolic content (70).

Root buds and fruit extracts of *P. atlantica* also showed antioxidant activities (28). *Pistacia atlantica* stocks showed significant urease inhibitor activity: while the ethyl acetate fraction had 100% urease inhibition, n-hexane and chloroform fractions showed insignificant urease inhibition. Isolated compound transilitin (**199**) reduced urease by 95%, at a concentration of 0.15 mg/mL (18).

Pistacia chinensis bark and leaves were assessed via various antioxidant assays *in vitro* and the ethyl acetate of bark showed the highest results in most assays (154).

Pistacia integerrima flavonoids were assessed for radical scavenging (DPPH) and xanthan oxidase inhibitory activities *in vitro* and were found to have significant radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activity [37]. Ethyl acetate fraction of *P. integerrima* was also

highly potent in scavenging DPPH and SBTS free radicals and acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) [40].

The ethanolic extract of *P. khinjuk* was assessed via DPPH and showed powerful antioxidant activity (155). The essential oil of this species' hull had major components including β -caryophyllene (**63**), myrcene (**14**), α -pinene (**1**), limonene (**8**), and α -humulene (**65**) and exhibited DPPH scavenging assay activity almost 4 to 5 times higher than ascorbic acid and a 10-fold increase in β -carotene bleaching assay relative to ascorbic acid (48). *P. khinjuk* also showed antioxidant capability in relation to total phenolic and flavonoid content (46).

When comparing *P. khinjuk* and *P. terebinthus*, *P. terebinthus* extracts rich in flavonoid content had the highest antioxidant capacity (106).

Pistacia lentiscus showed remarkable *in vitro* antioxidant effects with myrcene (**14**) and α -pinene (**1**) found to be the main components (156). Fresh leaves showed better performance in antioxidant potential (major components include galloyl quinic acid, D-gallocatechin (**159**), myricetin (**138**), quercetin (**134**), and kaempferol glycoside isomers (70)) compared to those extracted using microwave assisted or ultrasound assisted extraction (67).

When the aerial parts of the *P. lentiscus* species was assessed, the essential oil showed lower antioxidant potential compared to the ethanolic extract, reflecting the potential phenolic content responsible for antioxidant activity (157). When comparing leaf extracts to essential oil, the extract proved more effective than the essential oils and standard (97). Leaves also showed the highest ability to reverse toxic effects caused by Al with myricetin rhamnoside (**160**) component (87). Gallic acid (**193**), quercetin (**134**), and catechin (**133**) also showed significant antioxidant potential from *P. lentiscus* leaves (93). Flowers, rich in terpinen-4-ol (**13**), also possess antioxidant and cell protective activities (84).

Pistacia lentiscus resin restored glutathione (GSH) levels (158) and downregulated cluster of differentiation 36 (CD36) expression (159). The aqueous extract of the leaves of *P. lentiscus* proved to be a great natural antioxidant compared

to the quercetin standard (160). Seed oils are also effective antioxidants (161). *Pistacia lentiscus* oil also reduced AChE activity, decreased oxidative stress, and prevented oxidative stress in the livers of lipopolysaccharides (LPS)-treated rats (162). The strongest antioxidant properties correspond to the leaves macerates, which contained 15 times more phenolic compounds and 20 times more flavonoids, when compared to the fruit (91); however, the fruit extract exhibited antioxidant activities by ability to scavenge DPPH radical and protect against lipid peroxidation (133). Monoterpenes [α -pinene (**1**) and limonene (**8**)] from leaves reach their highest percentage at the flowering stage; highest phenolic content and strongest antioxidant activity are observed (57).

Leaves and fruits of *P. lentiscus* were tested for cytoprotective effects against hydrogen peroxide (H₂O₂)-induced oxidant stress. Cells treated with leaf extracts strongly inhibited H₂O₂ damage and significantly increased cell survival at 25, 50, 75, and 100 μ g/mL. Phenolic compounds were also tested: gallic acid was affecting from 1 μ g/mL while quercetin was already active at 0.1 μ g/mL and showed the highest protection at 1 μ g/mL (130).

Pistacia lentiscus ethanolic fruit extract inhibited calcium oxalate monohydrate (COM) crystals adhesion onto the apical membrane on proximal tubular cells, significantly reversing COM tubulotoxicity (163).

Pistacia terebinthus leaves showed higher antioxidant activities than BHA and ascorbic acid (102). The acetone and ethanol extracts of shells, nuts, and whole fruits showed strong DPPH and ABTS radical scavenging activity (111). The methanol extract of the leaves had higher levels of total phenolic compounds compared to the ethyl acetate extract and exhibited promising antioxidant capacity on DPPH and ABTS antioxidant assays (112). *Pistacia terebinthus* coffee brands showed higher antioxidant activity and exhibited better activity than the fruits of *P. terebinthus* (105). A flavone, 6'-hydroxyhypolaetin 3'-methyl ether (**166**), showed high activity in β -carotene bleaching (100).

Polyphenol-rich *P. vera* nut extract possesses a higher antioxidant activity than the seeds extracts (164). The methanol extract from the hulls gave the highest yields of gallic acid (**193**), 4-hydroxybenzoic acid (**247**), protocatechuic acid (**195**), naringenin (**129**), eriodictyol-7-O-glucoside (**177**), and catechin (**133**) had higher scavenging activity in all antioxidant activities performed (132). Dry pistachio samples were found to be useful in blocking the action of reactive oxygen

species involved in cardiovascular disease and cancer with predominant compounds identified being gallic acid (**193**) and catechin (**133**)(130). Phenolic compound content was found to be significantly higher in the skins of pistachios compared to the seeds; the skins had better antioxidant activity compared to the seeds in all tests (129). Gum extract consisted of saponins, tannins, and flavonoids and increased the antioxidant power of the brain (165).

Table 2. Researched uses of various parts of the Pistacia plants

Species	Parts used	Researched uses
<i>P. atlantica</i>	Leaves, gums, fruit, galls, stem, trunk, branches, roots, leaf-buds, oleo-gum-resin, hull, oleoresin, stocks, trunk bark, twigs	Antioxidant, antibacterial, antifungal, anti-plasmodial, analgesic, hepatoprotective, wound healing, anti-hyperuricemia, anti-diabetic, anti-hypertensive, anti-hyperlipidemia, nitric oxide (NO) inhibition
<i>P. chinensis</i>	Leaves and stem bark	Antioxidant
<i>P. integerrima</i>	Leaves, Galls, whole plant, fruit	Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, anti-allergic, anti-angiogenic, anti-asthma, scabies, antibacterial, antifungal, anti-hyperuricemia, gastrointestinal disorders,
<i>P. khinjuk</i>	Leaves, seeds, hull, stocks	Antioxidant, antibacterial, anti-hyperlipidemia
<i>P. lentiscus</i>	Leaves, twigs, wounds of trunk and branches, stems, seeds, seed oil, fruits, mastic, flowers, aerial parts, mastic gum	Antioxidant, antifungal, antibacterial, hepatotoxicity/hepatoprotection, anti-cancer, antilarval, anti-hyperlipidemia, cytoprotective, anti-inflammatory, cardioprotective, nephroprotective, anti-ulcerogenic, anti-diabetic, antiatherogenic, anti-cholinesterase, anti-allergic, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) protein inhibition
<i>P. x saportae</i>	Leaves and twigs	Antifungal
<i>P. terebinthus</i>	Leaves, galls, twigs, fruits	Antifungal
<i>P. vera</i>	Leaves, trunk, nuts, hull, branch, seeds, skins, gum extract, fruits, peduncles. Kernel, shell, whole plant, fruit extract	Antioxidant, anti-inflammatory, antifungal, wound healing, increase monounsaturated fatty acids in visceral adipose tissue, digestive enzyme activity, immune activity, antimicrobial, antiviral, antiprotozoal, cytoprotective activity, scolicedal, regulating body's biological cycle
<i>P. weinmannifolia</i>	Leaves	Antioxidant

Pistacia weinmannifolia leaves exhibited protective effects against oxidative damage of biomacromolecules due to their strong free radical scavenging ability (148).

Hepatoprotective/hepatotoxicity. *Pistacia lentiscus* leaves and fruits were evaluated for their hepatoprotective and hepatotoxic effects in rat models. The leaves have a better hepatoprotective effect than their fruit counterparts, but both showed marked reductions in alkaline phosphatase, alanine

aminotransferase, aspartate aminotransferase, and the level of bilirubin (166, 75). Gallic acid (**193**) was identified in both leaves and fruits, while luteolin (**126**) was identified in fruits only (75). On the contrary, *P. lentiscus* leaves were found to contain hepatotoxins that lead to hepatic fibrosis and an inflammatory response, mild cholestasis, and depletion of reduced glutathione associated with an increase in its oxidized form after long term administration in healthy rats. The authors

identified the presence of tannins and speculated their role in inducing hepatotoxicity (167).

Anti-inflammatory. *Pistacia* sp. has been tested for its anti-inflammatory activity. Essential oils from *P. atlantica* galls inhibited NO production with inhibitory effect appearing to be due to their cytotoxicity against macrophage cells and had moderate anti-inflammatory activity compared to quercetin with strong inhibitory activity against 14-lipoxygenase. Low cytotoxicity against healthy cells was observed (168).

Pistacia integerrima leaves and galls were assessed for anti-inflammatory response. Leaves showed less protection than the gall extracts in hind paw edema tests in mice. Leaves at higher doses (200mg/kg), galls extract (100-200 mg/kg), and diclofenac (10 mg/kg) exerted significant anti-inflammatory response (169).

Pistacia vera(α -pinene (**1**) fraction) also exhibited a moderate anti-inflammatory effect in the carrageenan-induced hind paw edema model in mice (170).

Pistacia integerrima galls (ethyl gallate (**203**) was active constituent) inhibited the adhesion of neutrophils to LPS activated endothelium at the functional level indicating ethyl gallate's potential as a therapeutic agent for various inflammatory diseases (171). Pretreatment with flavonoids from galls of *P. integerrima* and *P. lentiscus* also significantly ameliorated post carrageenan induced edema dose dependently at various stages of inflammation with the most dominant effect after the third hour of drug administration (172-174).

Thirteen triterpenoids were isolated from *P. lentiscus* resin; four of the compounds exhibited moderate inhibitory effect against NO production in murine macrophage cells (RAW 264.7) (95). Sixteen tirucallane triterpenoids from leaves and stems of *P. lentiscus* were assessed for NO inhibitory potential; four of the compounds exhibited stronger inhibitory activities than positive control dexamethasone (175).

Oleanonic acid (**90**) from *P. terebinthus* galls were assessed for activity against mouse ear edema induced by ethyl phenylpropiolate (EPP), triphenylamine (TPA), and diketopyrrolpyrroles (DPPs). The highest activity observed

was a 40% reduction in swelling in the DPP ear edema test (176).

Pistacia integerrima extract demonstrated use in asthma related to its ability to reduce TNF- α , IL-4, and IL-5 expression levels, which may have contributed to the reduction of airway inflammation and increase aquaporin 1 (AQP1) and aquaporin 5 (AQP5) expression levels, which may be attributed to the reduction of pulmonary edema in mice models (177).

Essential oil extracted from *P. integerrima* galls demonstrated its ability to disrupt the inflammatory cascade at multiple levels via its antioxidant potential, inhibition of 5-lipoxygenase protection of 48/80 induced mast cell degranulation, inhibition of L-type calcium channels on isolated guinea pig ileum, anti-angiogenic activity, reduction in leukocyte infiltration in airways, and reduction in allergen induced airway hyperresponsiveness. The presence of phenolic compounds correlated with the anti-asthmatic activity of *P. integerrima*(178).

Topical treatment with *P. lentiscus* mastic significantly reduced inflammatory and pruritic responses in mice induced with allergic contact dermatitis. There was a significant reduction in ear swelling, itching, immunocyte infiltration, and cytokine production after applying 3% and 30% mastic topical treatment (179).

Antimicrobial. *Pistacia lentiscus* leaves extract and essential oils demonstrated antimicrobial activity against *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*, and *Saccharomyces cerevisiae*. The main compounds responsible for antimicrobial activity include β -myrene (**11**), α -pinene (**1**), myrcene (**14**), and β -pinene (**2**)(63, 83, 180).

Pistacia vera leaf extracts and oleoresin exhibited relative inhibition against staphylococcal strains and reduced biofilm production of *Streptococcus mutans* and *S. sanguinis*, respectively (48, 181).

Pistacia integerrima galls showed significant antimicrobial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, and *Bacillus subtilis*. The antimicrobial activity was attributed to the presence of 3,4,7,4-tetrahydroxy-flavanone (**154**) and naringenin (**129**)(42). Flavonoid gly-

cosides (pistacides A and B) isolated from the methanolic extract of *P. integerrima* exhibited significant antimicrobial activity compared to the standard drug zonisamide suggesting potential for use in various disease states (41).

Pistacia atlantica and *P. lentiscus* were evaluated for their use in *Helicobacter pylori* infections and ulcerative colitis. All strains of *H. pylori* were susceptible to *P. atlantica* oleoresin essential oil, with the major compounds responsible for the antimicrobial activity being α -pinene (1), β -pinene (2), limonene (8), camphene (18), and myrcene (14)(25).

Pistacia lentiscus gum mastic at a concentration of 125 $\mu\text{g/mL}$ had a minimal bactericidal concentration of 90 $\mu\text{g/mL}$ and killed 50% of *Helicobacter* strains (182). *Pistacia lentiscus* fruits and *P. atlantica* were evaluated for their use in rats induced with ulcerative colitis. In one study of fifteen rats, a histological exam revealed improvement in ulcerative colitis in those who received *P. lentiscus* prior to and on the day of ulcerative colitis induction (76). Myeloperoxidase activity was used as a biomarker of disease activity and severity. The administration of *P. atlantica* at the time of ulcerative colitis induction reduced myeloperoxidase activity by 55% (183). Overall, treatment significantly reduced ulcerated and hemorrhagic areas, displaying significant prophylactic and therapeutic effects against gastric ulcers (184).

The *Pistacia* species have been assessed for activity against other, less common infections. *P. lentiscus* and *P. x saportae* leaves showed antifungal activity against *Cryptococcus neoformans* with a minimum inhibitory concentration (MIC) value of 0.32 $\mu\text{L/mL}$ (185). Palmitic (269) and linoleic acids (267) from the *P. vera* plant were tested for antifungal and antiviral properties. Noticeable antifungal activity was seen at a concentration range of 128-256 $\mu\text{g/mL}$ and the kernel and seed extracts showed significant antiviral activity compared to the rest of extracts and controls (186).

The *P. vera*, *P. terebinthus* and *P. lentiscus* leaves (petroleum ether, chloroform, ethyl acetate and ethyl alcohol extracts) significantly inhibited the growth of *Phytium ultimum* and

Rhizochtonia solani (187) and increased growth of *Fusarium sambucinum* (113).

Pistacia vera showed appreciable inhibitory activity against *Plasmodium falciparum* at 4.8 $\mu\text{g/mL}$ and *Trypanosoma brucei* rhodesiense at both 0.8 and 4.8 $\mu\text{g/mL}$ compared to melarsoprol with no activity against *T. cruzi* (188).

Anthelmintic activity was displayed by galloylated tannins from the leaves of *P. lentiscus* (189).

Quercetin (134) and naringenin (129) rich-fractions from *P. integerrima* galls facilitated the systemic absorption of polyphenols and flavonoids through mice cuticles more easily producing an enhanced scabicial effect (190).

Wound Healing and Analgesia. Wound healing is important in preventing more serious infections and various *Pistacia* species have been assessed in the wound healing setting. *Pistacia atlantica* hulls were used to prepare an ointment that was applied to excision wounds in the treatment group of rats; wound contraction rate was significantly increased in the treatment group with wound closure achieved by all doses on the 6th day (191). Leaves from *P. lentiscus* were collected and quercetin (134) and myricetin (138) were isolated to be tested for *in vivo* wound healing. Centasia cream was used as a positive control; the best healing was observed in the group treated with the pure myricetin (138)(94).

Pistacia vera fruits were evaluated for *in vitro* scratch-wound healing with CHCl_3 , EtOAc, and n-BuOH fractions showing no toxic effects at a concentration range of 0.02–20 $\mu\text{g/mL}$ and effective concentrations of each fraction being 0.02, 0.04 and 0.2 $\mu\text{g/mL}$, respectively (CHCl_3 fraction showed higher wound healing ability than other fractions assessed) (142). Ointments created from oleoresins of *P. vera* were used for excisional wounds created in rabbits. No significant difference was found between Cicatryl (reference drug) treated groups and oleoresin treated groups (145).

Wounds are often accompanied with pain; therefore, it is only fitting that the analgesic effect of *Pistacia* has also been assessed. *P. integerrima* galls showed dose dependent protection in

chemically induced algesia; 200 mg/kg showed significant analgesic activity as compared to pentazocine and diclofenac in thermally induced analgesia (169).

Anticancer. *Pistacia atlantica* tree gums prepared into a nanostructured lipid carrier showed more cytotoxic property in man breast cancer cells SKBR3 than free essential oil with remarkable apoptotic cell percentage as compared to control cells (192).

Pistacia lentiscus leaves and fruits were assessed for cytotoxicity. Quercetin (**134**) and gallic acid (**193**) were used and doxorubicin and fluorouracil (5-FU) were the reference compounds. Relevant cytotoxic activity of the crude extracts of both parts of the plant was noticed against melanoma tumor B16F10 cell line with IC₅₀ values of 56.40 µg/mL and 58.04 µg/mL compared to doxorubicin and 5-FU (IC₅₀ = 36.28 and 31.29 µg/mL respectively) (130).

α-Pinene (**1**) and limonene (**8**) from essential oil also exhibited anticancer effects on RD and L20B cell lines (156). Ethanol extract of Chios mastic gum from *P. lentiscus* inhibited proliferation and induced death of HCT116 human colon cancer cells *in vitro* (193). In high-grade serous ovarian cancer cells, methanolic extract of flavonoids enhanced the sensitivity of platinum-based chemotherapy in the primary cell lines of patients (194). Leaves inhibited mitochondrial redox activity and cell viability of SH-Sy5Y and SK-N-BE(2)-C cell lines and were more effective than vinblastine by 3-fold (78). Terpenes from mastic reduced the level of inflammatory cytokines and induced a protective barrier effect by reducing paracellular permeability in human colon cell models. (195).

Pistacia chinensis, *P. khinjuk*, *P. lentiscus* leaves all showed moderate cytotoxic activity against lung, breast, and prostate cancer with only *P. lentiscus* showing moderate activity against liver cancer (196).

Digestive. *Pistacia vera* hulls enhanced amylase and protease digestive enzyme activity in fish models (197). *Pistacia lentiscus* resin has a potential role in the therapy for remission maintenance of irritable bowel syndrome by preventing an increase in amino acid content

(198). In addition, essential oils isolated from the galls of *P. integerrima* potentiated isoprenaline-induced relaxation of rabbit jejunum, inhibited calcium-induced contraction of isolated guinea pig ileum and potentiated the reversal of potassium chloride-induced tonic contraction.

Cymene(**19**), terpineol (**34**), alpha-terpinene (**25**), β-caryophyllene (**63**), and *levo*-bornyl acetate(**12**) are the major constituents assumed to be responsible for the antispasmodic effects (199).

Chronic Conditions. *Pistacia atlantica* and *P. terebinthus* leaves were assessed for their inhibition of α-amylase and α-glucosidase. *In vitro* assays demonstrated inhibition of both enzymes, which play a role in the reduction of postprandial hyperglycemia *in vivo*. Hydroxybenzoic acids, gallotannins, and luteolin (**126**) were identified to be the major compounds responsible for the anti-diabetic effect (111, 200).

Pistacia lentiscus showed dose-dependent *in vivo* inhibition of α-amylase in streptozotocin-induced diabetic rats. The leaf crude extract exhibited higher efficacy in inhibition of α-amylase compared to its fruit counterpart likely related to a higher presence of phenolic compounds. Gallic acid (**193**) was identified in both leaves and fruits, while luteolin (**126**) was identified in fruits only (75). A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial included 58 patients with type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia. 29 patients received 500 mg/day *P. atlantica* kurdica fruits capsules for 2 months. Results showed no significant reduction in fasting blood glucose and hemoglobin A1c compared to the placebo group. The same study found a significant decrease in total cholesterol and low-density lipoprotein compared to placebo (201). *Pistacia lentiscus* fruits, *P. lentiscus* leaves, and *P. khinjuk* leaves were also evaluated for their antihyperlipidemic activity *in vivo*. Results demonstrated a decrease in total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein, while the gum from the trunk and branches of *P. lentiscus* exhibited a decrease in total cholesterol only (202-205). Furthermore, *P. atlantica* leaves exhibited dose-dependent inhibition of angiotensin-converting enzyme-1 *in vitro*. The maximum inhibition of angiotensin

converting enzyme-1 was 74% at a concentration of 140 µg/mL (200).

Miscellaneous Use. Single studies have shown *Pistacia* use in an array of other conditions. For starters, *P. terebinthus* soap was able to counteract unwanted side effects in patients who developed a grade 2 or 3 skin toxicity to erlotinib. The topical application was found to be both safe and effective (206). In addition, *Pistacia*'s multimodal activity supports its use as a dual-targeted candidate for *in vivo* studies. For example, prior *in vitro* studies promote the use of *P. chinensis*, *P. lentiscus*, and *P. khinjuk* leaves in the prevention and management of Alzheimer's disease based on its anti-cholinesterase and anti-inflammatory activity (34). Furthermore, the introduction of SARS-COV-2 has led to the analysis of *Pistacia*'s ability to inhibit the replication and transcription processes. 1,2,3,4,6-pentagalloyl glucose (257) was identified as the apparent compound from *P. lentiscus* responsible for its binding affinities with helicase, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), envelope (E) protein, and 3CL like protease (3CLpro) (206). Another study identified phytochemicals in *P. integerrima* leaves and fruits with binding affinities for the spike receptor binding domain protein (43). Additional studies are important to identify and solidify *Pistacia*'s role in erlotinib toxicity, Alzheimer's disease, and SARS-COV-2.

CONCLUSION

This comprehensive literature review reveals that *Pistacia* species have numerous uses as a natural medicine. The various chemical compounds isolated from the plant have been proven to be responsible for the antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, and antimicrobial effects, among many others. Different *Pistacia* species possess a varied number of chemical compounds isolated from them; this is more related to the extent that each species was studied and not to the fact that there are species producing a higher or a lower number of metabolites. Because of that, it is difficult to establish a correlation between the major compounds in each studied species and the pharmacological potential of them. They all seem to be fairly similar in terms of both chemical constituents and pharmacological profile, which in a way is expected from related taxa. Chemical equivalence brings pharmacological equivalence. However, to understand this genus in depth, additional research is required to identify, solidify, and expand its use in medicine.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they do not have any conflicts of interest.

REFERÊNCIAS

1. Bozorgi M, Memariani Z, Mobli M, Salehi Surmaghi MH, Shams-Ardekani MR, Rahimi R. Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): A review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *Sci World J.* 2013;219815. DOI: 10.1155/2013/219815.
2. Rauf A, Patel S, Uddin G, Siddiqui BS, Ahmad B, Muhammad N, Mabkhot YN, Hadda TB. Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus *Pistacia*. *Biomed Pharmacother.* 2017;86:393–404. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.017.
3. Delazar A, Reid RG, Sarker SD. GC-MS analysis of the essential oil from the oleoresin of *Pistacia atlantica* var. *Mutica*. *Chem Nat Compd.* 2004;40(1):24–27. DOI: 10.1023/B:CONC.0000025459.72590.9e.
4. Barrero AF, Herrador MM, Arteaga JF, Akssira M, Mellouki F, Belgarrabe A, Blázquez MA. Chemical composition of the essential oils of *Pistacia atlantica* Desf. *J. Essent. Oil Res.* 2005;17(1):52–54. DOI: 10.1080/10412905.2005.9698828.
5. Benhassaini H, Bendahmane M, Benchalgo N. The chemical composition of fruits of *Pistacia atlantica* Desf. Subsp. *atlantica* from Algeria. *Chem Nat Compd.* 2007;43(2):121–124. DOI: 10.1007/s10600-007-0059-4.
6. Mecherara-Idjeri S, Hassani A, Castola V, Casanova J. Composition of leaf, fruit and gall essential oils of Algerian

- Pistacia atlantica* Desf]. *Essent. Oil Res.* 2008;20(3):215–219. DOI:10.1080/10412905.2008.9699995
7. Adams M, Plitzko I, Kaiser M, Brun R, Hamburger M. HPLC-profiling for antiplasmodial compounds—3-methoxycarpachromene from *Pistacia atlantica*. *Phytochem Lett.* 2009;2(4):159–162. DOI:10.1016/j.phytol.2009.05.006
 8. Yousfi M, Djeridane A, Bombarda I, Chahrazed-Hamia Duhem B, Gaydou EM. Isolation and characterization of a new hispolone derivative from antioxidant extracts of *Pistacia atlantica*. *Phytother Res.* 2009;23(9):1237–1242. DOI:10.1002/ptr.2543
 9. Gourine N, Yousfi M, Bombarda I, Nadjemi, B, Stocker P, Gaydou EM. Antioxidant activities and chemical composition of essential oil of *Pistacia atlantica* from Algeria. *Ind Crops Prod.* 2010;31(2):203–208. DOI:10.1016/j.indcrop.2009.10.003
 10. Jouki M, Khazaei N. Compare of extraction of phenolic compounds from *Pistacia atlantica* in different solvents. *Adv Comput Vis Comput Biol.* 2010;361–365.
 11. Roitman JN, Merrill GB, Beck JJ. Survey of ex situ fruit and leaf volatiles from several *Pistacia* cultivars grown in J. *Sci. Food Agric.* 011;91(5):934–942. DOI:10.1002/jfsa.4268.
 12. Ait Said S, Fernandez C, Greff S, Derridj A., Gauquelin T, Mevy J-P. Inter-population variability of leaf morpho-anatomical and terpenoid patterns of *Pistacia atlantica* Desf. ssp. *atlantica* growing along an aridity gradient in Alger Flora: *Morphol Distrib Funct Ecol.* 2011;206(4):397–405. DOI:10.1016/j.flora.2010.08.002
 13. Rowshan V, Bahmanzadegan A, Tarakemeh A. Volatile compounds of *Pistacia atlantica* Desf. galls and leaves by Combi-PAL system technique. *J. Appl. Eng. Sci.* 2013;3(9):796–798.
 14. Hatamnia AA, Abbaspour N, Darvishzadeh R. Antioxidant activity and phenolic profile of different parts of bene (*Pistacia atlantica* subsp. *kurdica*) fruits. *Food Chem.* 2014;145:306–311. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.
 15. Falahati M, Sepahvand A, Mahmoudvand H, Baharvand P, Jabbarnia S, Chojoghi A, Yarahmadi M. Evaluation of the antifungal activities of various extracts from *Pistacia atlantica* Desf. *Curr. Med. Mycol.* 2015;1(3):25–32. DOI:10.18869/acadpubcmm.1.3.25
 16. Rezaie M, Farhoosh R, Sharif A, Asili J, Iranshahi M. Chemical composition, antioxidant and antibacterial properties of bene (*Pistacia atlantica* subsp. *mutica*) hull essential oil. *J Food Sci Technol.* 2015;52(10):6784–6790. DOI:10.1007/s13197-015-1789-0
 17. Uddin G, Rauf AI, Raza M, Khan H, Khan, MN, Farooq U., Khan, A. Urease inhibitory profile of extracts and chemical constituents of *Pistacia atlantica* ssp. *cabulica* stocks. *Nat Prod Res.* 2015;30(12):1411–1416. DOI:10.1080/14786419.2015.1062378
 18. El Zerey-Belaskri A, Cavaleiro C, Romane A, Benhassaini H, Salgueiro L. Intraspecific chemical variability of *Pistacia atlantica* desf. subsp. *atlantica* essential oil from Northwest Algeria. *J. Essent. Oil Res.* 2016;29(1):32–41. DOI:10.1080/10412905.2016.1185470
 19. Rezaie M, Farhoosh R, Pham N, Quinn RJ, Iranshahi M. Dereplication of antioxidant compounds in Bene (*Pistacia atlantica* subsp. *mutica*) hull using a multiplex approach of HPLC–DAD, LC–MS and 1 h NMR techniques. *J Pharm Biomed Anal.* 2016;117:352–362. DOI:10.1016/j.jpba.2015.09.005.
 20. Toul F, Belyagoubi-Benhammou N, Zitouni A, Atik-Bekkara F. Antioxidant activity and phenolic profile of different organs of *Pistacia atlantica* desf. subsp. *atlantica* from Algeria. *Nat Prod Res.* 2016;31(6):718–723. DOI:10.1080/14786419.2016.1217205.
 21. Amri O, Zekhnini A, Bouhaimi A, Tahrouch S, Hatimi A. Anti-inflammatory activity of methanolic extract from *Pistacia atlantica* Desf. leaves. *Pharmacogn. J.* 2017;10(1):71–76. DOI:10.5530/pj.2018.1.14.
 22. Khallouki F, Breuer A, Merieme E, Ulrich CM, Owen RW. Characterization and quantitation of the polyphenolic compounds detected in methanol extracts of *Pistacia atlantica* Desf. fruits from the Guelmim region of Morocco. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;134:310–318. DOI:10.1016/j.jpba.2016.11.023.
 23. Khanavi M, Laghaei P, Isman MB. Essential oil composition of three native Persian plants and their inhibitory effects in the cabbage looper, *trichoplusia ni*. *J Asia Pac Entomol.* 2017;20(4):1234–1240. DOI:10.1016/j.aspen.2017.08.028
 24. Memariani Z, Sharifzadeh M, Bozorgi M, Hajimahmoodi M, Farzaei MH, Gholami M, Siavoshi F, Saniee P. Protective effect of essential oil of *Pistacia atlantica* Desf. on peptic ulcer: Role of α -pinene. *J Tradit Chin Med.* 2017;37(1):57–63. DOI:10.1016/s0254-6272(17)30027-4
 25. Zouad IL, Maria F, Öztürk M, Abaza I, Nadeem S, Kabouche A, Kabouche Z. Essential Oils Composition, Anticholinesterase and Antioxidant Activities of *Pistacia atlantica* Desf. *Rec Nat Prod.* 2017;11:411–415.
 26. Benamar H, Marouf A, Bennaceur M. Phytochemical composition, antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory activities of aqueous extract and fractions of

- Pistacia atlantica* subsp. *atlantica* from Algeria. J Herbs Spices Med Plants. 2018;24(3):229–244. DOI: 10.3390/plants12050996
27. Benmahieddine A, Belyagoubi-Benhammou N, Belyagoubi L, ElZerey-Belaskri A, Gismondi A, Di Marco G, Canini A, Bechlaghem N, Atik Bekkara F, Djebli N. Influence of plant and environment parameters on phytochemical composition and biological properties of *Pistacia atlantica* Desf. Biochem Syst Ecol. 2021;95: 104231. DOI: 10.1007/s12298-023-01290-z.
 28. Ben Ahmed Z, Hefied F, Yousfi M, Demeyer K, Vander Heyden Y. Study of the antioxidant activity of *Pistacia atlantica* Desf. gall extracts and evaluation of the responsible compounds. Biochem Syst Ecol. 2022;100:104358. DOI: 10.1016/j.bse.2021.104358
 29. Zerkani H, Amalich S, Tagnaout I, Bouharroud R, Zair T. Chemical composition, pharmaceutical potential and toxicity of the essential oils extracted from the leaves, fruits and barks of *Pistacia atlantica*. Biocatal Agric Biotechnol. 2022;43:102431. DOI: 10.1016/j.bcab.2022.102431
 30. Liu JJ, Geng CA, Liu XK. A new pyrrolidone derivative from *Pistacia chinensis*. Chin Chem Lett. 2008;19(1):65–67.
 31. Rashed K, Calland N, Deloison G, Rouille Y, Séron, K. In-vitro antiviral activity of *Pistacia chinensis* flavonoids against hepatitis c virus (HCV). J. Appl. Pharm. 2014;6:8-16. DOI: 10.21065/19204159.6.8
 32. Rashed K, Said A, Abdo A, Selim S. Antimicrobial activity and chemical composition of *Pistacia chinensis* Bunge leaves. Food Res Int. 2016;23(1):316.
 33. El Bishbishy MH, Gad H, Aborehab NM. Chemometric discrimination of three *Pistacia* species via their metabolic profiling and their possible in vitro effects on memory functions. J Pharm Biomed Anal. 2020;177: 112840. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112840.
 34. Song X, Zhang J, Chang X, Xian L, Liu Y. Characterization of the anthocyanin biosynthesis pathway at the metabolic level in the red leaves of *Pistacia chinensis*. Sci Hortic. 2022;302:111158. DOI: 10.3390/ijms24108690
 35. Mohammad N, Ostovar N. Physicochemical, rheological and structural characterisation of bene gum exudates from *Pistacia eurycarpa* Yalt. Nat Prod Res. 2022;1–7. DOI: 10.1080/14786419.2022.2087651.
 36. Ahmad NS, Farman M, Najmi MH, Mian KB, Hasan A. Pharmacological basis for use of *Pistacia integerrima* leaves in hyperuricemia and gout. J Ethnopharmacol. 2008;117(3):478–482. DOI: 10.1016/j.jep.2008.02.031
 37. Uddin G, Rauf A, Al-Othman AM, Collina S, Arfan M, Ali G, Khan I. Pistagremic acid, a glucosidase inhibitor from *Pistacia integerrima*. Fitoterapia. 2012;83(8), 1648–1652. DOI: 10.1016/j.fitote.2012.09.017
 38. Ullah Z, Mehmood R, Imran M, Malik A, Afzal RA. Flavonoid constituents of *Pistacia integerrima*. Nat. Prod. Commun. 2012;7(8):1011-1014. DOI: 10.1177/1934578X1200700813
 39. Zahoor M, Zafar R, Rahman NU. Isolation and identification of phenolic antioxidants from *Pistacia integerrima* gall and their anticholinesterase activities. Heliyon. 2018;4(12) DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e01007.
 40. Irfan A, Imran M, Sumrra SH, Qaisar MN, Khalid N, Basra MA, Shah AT, Hussien M, Assiri MA, Al-Sehemi AG. Exploration of carbonic anhydrase inhibition of bioactive metabolites from *Pistacia integerrima* by molecular docking and first-principles investigations. J. Saudi Chem. Soc. 2021;25(10):101324. DOI: 10.1016/j.jscs.2021.101324.
 41. Ali HSH, Anwar Y, Rauf A. Isolation, characterization, and *in vitro* antibacterial, antifungal, cytotoxicity studies of flavonoids isolated from galls of *Pistacia integerrima* Stewart. S. Afr. J. Bot. 2022;148:666–671. DOI: 10.1016/j.sajb.2022.05.025
 42. Kumar Paul G, Mahmud S, Aldahish AA, Afroze M, Biswas S, Gupta SBR, Razu MH, Zaman S, Uddin MS, Nahari MH, Alshahrani MM, Alshahrani MAR, Khan M, Saleh MA. Computational screening and biochemical analysis of *Pistacia integerrima* and *Pandanus odorifer* plants to find effective inhibitors against receptor-binding domain (RBD) of the spike protein of SARS-COV-2. Arab. J. Chem. 2022;15(2):103600. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103600
 43. Taran M, Sharifi M, Azizi E, Khanahmadi M. Antimicrobial Activity of the Leaves of *Pistacia khinjuk*. J. Med Plants. 2010;9:81-85.
 44. Hacibekiroğlu I, Yılmaz PK, Haşimi N, Kılınc E, Tolan V, Kolak U. In vitro biological activities and fatty acid profiles of *Pistacia terebinthus* fruits and *Pistacia Khinjuk* seeds. Nat Prod Res. 2014;29(5):444–446. DOI: 10.1080/14786419.2014.947492.
 45. Hatamnia AA, Rostamzad A, Malekzadeh P, Darvishzadeh R, Abbaspour N, Hosseini M, Nouroollahi K, Mehr RS. Antioxidant activity of different parts of *Pistacia khinjuk* stocks fruit and its correlation to phenolic composition. Nat Prod Res. 2015;30(12): 1445–1450. DOI: 10.1080/14786419.2015.1060593.
 46. Pourya M, Sadeghi A, Ghobari H, Taning C N, Smagghe G. Bioactivity of *Pistacia atlantica* Desf. Subsp. *Kurdica* (zohary) rech. F. and *Pistacia khinjuk* stocks essential oils

- against *Callosobruchus maculatus* (f, 1775) (Coleoptera: Bruchidae) under laboratory conditions. J. Stored Prod. Res. 2018;77:96–105. DOI: 10.1016/j.jspr.2018.03.007
47. Taghizadeh SF, Davarynejad G, Asili J, Riahi-Zanjani B, Nemati SH, Karimi G. Chemical composition, antibacterial, antioxidant and cytotoxic evaluation of the essential oil from Pistachio (*Pistacia khinjuk*) hull. Microb. Pathog. 2018;124:76–81. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.08.039.
 48. Congiu R, Falconieri D, Marongiu B, Piras A, Porcedda S. Extraction and isolation of *Pistacia lentiscus* L. Essential Oil by supercritical CO₂. Flavour Fragr J. 2002;17(4): 239–244. DOI:10.1002/ffj.1095
 49. Romani A, Pinelli P, Galardi C, Mulinacci N, Tattini M. Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia lentiscus* L. Phytochem Anal. 2002;13(2):79–86. DOI: 10.1002/pca.627.
 50. Zrira S, Elamrani A, Benjilali B. Chemical composition of the essential oil of *Pistacia lentiscus* L. from Morocco—a seasonal variation. Flavour Fragr J. 2003;18(6):475–480.
 51. Kivçak B, Akay S. Quantitative determination of α-tocopherol in *Pistacia lentiscus*, *Pistacia lentiscus* var. Chia, and *Pistacia terebinthus* by TLC-densitometry and colorimetry. Fitoterapia. 2005;76(1): 62–66. DOI:10.1016/j.fitote.2004.09.021.
 52. Koutsoudaki C, Krsek M, Rodger A. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* var. chia. J Agric Food Chem. 2005;53(20):7681–7685. DOI:10.1021/jf050639s.
 53. Dob T, Dahmane D, Chelghoum C. Chemical composition of the essential oils of *Pistacia lentiscus* L. from Algeria. J. Essent. Oil Res. 2011;18(3):335–338. DOI: 10.1080/10412905.2006.9699105.
 54. Abdelwahed A, Bouhleb I, Skandrani I, Valenti K, Kadri M, Guiraud P, Steiman R, Mariotte A-M, Ghedira K, Laporte F, Dijoux-Franca M-G, Chekir-Ghedira L. Study of antimutagenic and antioxidant activities of gallic acid and 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*. Chem. Biol. Interact. 2007;165(1):1–13. DOI: 10.1016/j.cbi.2006.10.003.
 55. Longo L, Scardino A, Vasapollo G. Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. and *Rubia peregrina* L. Innov Food Sci Emerg Technol. 2007;8(3):360–364. DOI:10.1016/j.ifset.2007.03.010.
 56. Gardeli C, Vassiliki P, Athanasios M, Kibouris T, Komatis M. Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtus communis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. Food Chem. 2008;107(3):1120–1130. DOI:10.1016/j.foodchem.2007.09.036.
 57. Mecherara-Idjeri S, Hassani A, Castola, V, Casanova J. Composition and chemical variability of the essential oil from *Pistacia lentiscus* L. growing wild in Algeria: Part II: Fruit Oil. J Essent Oil Res. 2008 20(2):104–107. DOI: 10.1080/10412905.2008.9699965.
 58. Paraschos S, Magiatis P, Skaltsounis AL, Economou V, Gousia P, Sakkas H, Papadopoulou C. Chemical investigation and antimicrobial properties of mastic water and its major constituents. Planta Med. 2009;75(09). DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.05.043.
 59. Paraskevopoulou A, Tsoukala A, Kiosseoglou V. Monitoring air/liquid partition of mastic gum oil volatiles in model alcoholic beverage emulsions: Effect of emulsion composition and oil droplet size. Food Hydrocoll. 2009;23(4):1139–1148. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2008.07.007.
 60. Bachrouch O, Jemâa JM-B, Wissem A, W, Talou T, Marzouk B, Abderraba M. Composition and insecticidal activity of essential oil from *Pistacia lentiscus* L. against *Ectomyeloides ceratoniae* Zeller and *Ephestia kuehniella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae). J. Stored Prod. Res. 2010;46(4):242–247. DOI: 10.1016/j.jspr.2010.07.001.
 61. Bhourri W, Derbel S, Skandrani I, Boubaker J, Bouhleb I, Sghaier MB, Kilani S., Mariotte AM, Dijoux-Franca MG, Ghedira K, Chekir-Ghedira L. Study of genotoxic, antigenotoxic and antioxidant activities of the digallic acid isolated from *Pistacia lentiscus* fruits. Toxicol In Vitro. 2010;24(2):509–515. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.06.024.
 62. Djenane D, Yangüela J, Montañés L, Djerbal M, Roncalés P. Antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* and *Satureja montana* essential oils against *Listeria monocytogenes* cect 935 using laboratory media: Efficacy and synergistic potential in minced beef. Food Control. 2011;22(7):1046–1053. DOI: 10.1016/j.foodcont.2010.12.015.
 63. Trabelsi H, Cherif OA, Sakouhi F, Villeneuve P, Renaud J, Barouh N, Boukhchina S, Mayer P. Total lipid content, fatty acids and 4-desmethylsterols accumulation in developing fruit of *Pistacia lentiscus* L. Growing Wild in Tunisia. Food Chem. 2012;131(2):434–440. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.08.083.
 64. Rodríguez-Pérez C, Quirantes-Piné R, Amessis-Ouchemoukh N, Madani K, Segura-Carretero A,

- Fernández-Gutierrez A. A metabolite-profiling approach allows the identification of new compounds from *Pistacia lentiscus* leaves. *J Pharm Biomed* 2013;77:167–174. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.01.026.
65. Schellekens J, Barberá GG, Buurman P. Potential vegetation markers – analytical pyrolysis of modern plant species representative of neolithic SE Spain. *J Archaeol Sci* 2013;40(1):365–379. DOI: 10.1016/j.jas.2012.08.036.
66. Bampouli A, Kyriakopoulou K, Papaefstathiou G, Louli V, Krokida M, Magoulas K. Comparison of different extraction methods of *Pistacia lentiscus* var. *chia* leaves: Yield, antioxidant activity and essential oil chemical composition. *J Med Plant Res* 2014;1(3):81–91. DOI: 10.1016/j.jarmap.2014.07.001.
67. Ménager M, Azémard C, Vieillescazes C. Study of Egyptian mummification balms by FT-IR spectroscopy and GC–MS. *Microchem J* 2014;114:32–41. DOI: 10.1016/j.microc.2013.11.018.
68. Negro C, De Bellis L, Miceli A. Chemical composition and antioxidant activity of *Pistacia lentiscus* essential oil from Southern Italy (Apulia). *J Essent Oil Res* 2014;27(1):23–29. DOI: 10.1080/10412905.2014.973614.
69. Bampouli A, Kyriakopoulou K, Papaefstathiou G, Louli V, Aligiannis N, Magoulas K, Krokida M. Evaluation of total antioxidant potential of *Pistacia lentiscus* var. *chia* leaves extracts using UHPLC–HRMS. *J Food Eng* 2015;167:25–31. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2014.10.021.
70. Bougherra HH, Bedini S, Flamini G, Cosci F, Belhamel K, Conti B. *Pistacia lentiscus* essential oil has repellent effect against three major insect pests of pasta. *Ind Crops Prod* 2015;63:249–255. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.09.048.
71. Remila S, Atmani-Kilani D, Delemasure S, Connat J-L, Azib L, Richard T, Atmani D. Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae) leaf and fruit extracts. *Eur J Integr Med* 2015;7(3):274–286. DOI: 10.1016/j.eujim.2015.03.009.
72. Aissi O, Boussaid M, Messaoud C. Essential oil composition in natural populations of *Pistacia lentiscus* L. from Tunisia: Effect of ecological factors and incidence on antioxidant and antiacetylcholinesterase activities. *Ind Crops Prod* 2016;91:56–65. DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.06.025.
73. Jemmali Z, Chartier A, Elfakir C. Development of a gas chromatography–mass spectrometry method to monitor in a single run, mono- to triterpenoid compounds distribution in resinous plant materials. *J Chromat A* 2016;1443:241–253. DOI: 10.1016/j.chroma.2016.03.031.
74. Mehenni C, Atmani-Kilani D, Dumarçay S, Perrin D., Gérardin, P., & Atmani, D. Hepatoprotective and antidiabetic effects of *Pistacia lentiscus* leaf and fruit extracts. *J Food Drug Anal* 2016;24(3):653–669. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.03.002.
75. Naouar MS, Mekki LZ, Charfi L, Boubaker J, Filali A. Preventive and curative effect of *Pistacia lentiscus* oil in experimental colitis. *Biomed Pharmacother* 2016;83:577–583. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.07.021.
76. Paraschos S, Magiatis P, Gikas E, Smyrnioudis I, Skaltsounis A-L. Quality profile determination of Chios mastic gum essential oil and detection of adulteration in mastic oil products with the application of chiral and non-chiral GC–MS analysis. *Fitoterapia* 2016;114:12–17. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.08.003.
77. Piccolella S, Nocera P, Carillo P, Woodrow P, Greco V, Manti L, Fiorentino A, Pacifico S. An apolar *Pistacia lentiscus* L. leaf extract: GC–MS metabolic profiling and evaluation of cytotoxicity and apoptosis inducing effects on SH-SY5Y and Sk-N-be(2)C cell lines. *Food Chem Toxicol* 2016;95:64–74. DOI: 10.1016/j.fct.2016.06.028.
78. Lahmar A, Bedoui A, Mokdad-Bzeouich I, Dhaoui F Z, Kalboussi Z, Cheraif, I, Ghedira K, Chekir-Ghedira L. Reversal of resistance in bacteria underlies synergistic effect of essential oils with conventional antibiotics. *Microb Pathog* 2017;106: 50–59. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.10.018.
79. Mouahid A, Dufour C, Badens E. Supercritical CO₂ extraction from endemic Corsican plants; comparison of oil composition and extraction yield with Hydrodistillation method. *J CO₂ Utiliz* 2017;20:263–273. DOI: 10.1016/j.jcou.2017.06.003.
80. Magi G, Marini E, Brenciani A, Di Lodovico S, Gentile D, Ruberto G, Cellini L, Nostro A, Facinelli B, Napoli E. Chemical composition of *Pistacia vera* L. Oleoresin and its antibacterial, anti-virulence and anti-biofilm activities against oral *Streptococci*, including *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol* 2018;96:208–215. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.09.013.
81. Mezni F, Slama A, Ksouri R, Hamdaoui G, Khouja ML, Khaldi A. Phenolic profile and effect of growing area on *Pistacia lentiscus* seed oil. *Food Chem* 2018;257:206–210. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.03.019.
82. Mitropoulou G, Bardouki H, Vamvakias M, Panas P, Paraskeuas P, Rangou A, Kourkoutas Y. Antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* and *Fortunella margarita* essential oils against *Saccharomyces cerevisiae* and *Aspergillus niger* in fruit juices. *J Biotech* 2018;280. DOI: 10.1016/j.

- jbiotec.2018.06.204.
83. Mohamed K, Zine K, Fahima K, Abdelfattah E, Sharifudin SM, Duduku K. Nio nanoparticles induce cytotoxicity mediated through ROS generation and impairing the antioxidant defense in the human lung epithelial cells (A549): Preventive effect of *Pistacia lentiscus* essential oil. *Toxicol Rep.* 2018;5:480–488. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.03.012.
 84. Xynos N, Termentzi A, Fokialakis N, Skaltsounis LA, Aligiannis N. Supercritical CO₂ extraction of mastic gum and chemical characterization of bioactive fractions using LC-HRMS/MS and GC-MS. *J Supercrit Fluids.* 2018;133:349–356. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.10.011.
 85. Yosr Z, Imen BH, Rym J, Chokri M, Mohamed B. Sex-related differences in essential oil composition, phenol contents and antioxidant activity of aerial parts in *Pistacia lentiscus* L. during seasons. *Ind Crops Prod.* 2018;121:151–159. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.04.067.
 86. Azib L, Debbache-Benaid N, Costa GD, Atmani-Kilani D, Saidene N, Ayouni K, Richard T, Atmani D. *Pistacia lentiscus* L. leaves extract and its major phenolic compounds reverse aluminium-induced neurotoxicity in mice. *Ind Crops Prod.* 2019;137:576–584. DOI: 10.1016/j.indcrop.2019.05.062.
 87. Santhi VS, Salame L, Muklada H, Azaizeh H, Haj-Zaroubi M, Awwad S, Landau SY, Glazer I. Toxicity of phenolic compounds to entomopathogenic nematodes: A case study with *Heterorhabditis bacteriophora* exposed to lentisk (*Pistacia lentiscus*) extracts and their chemical components. *J Invertebr Pathol.* 2019;160: 43–53. DOI: 10.1016/j.jip.2019.05.003.
 88. Chouaibi M, Rezig L, Gaout N, Daoued, KB, Msaada K, Hamdi S. Cold pressed *Pistacia lentiscus* seed oils. *Cold Pressed Oils.* 2020;373–384. DOI: 10.1016/B978-0-12-818188-1.00034-7.
 89. D'Auria M, Racioppi R. Characterization of the volatile fraction of mastic oil and mastic gum. *Nat Prod Res.* 2020;1–4. DOI: 10.1080/14786419.2020.1858415.
 90. Djebari S, Wrona M, Boudria A, Salafranca J, Nerin C, Bedjaoui K, Madani K. Study of bioactive volatile compounds from different parts of *Pistacia lentiscus* L. extracts and their antioxidant and antibacterial activities for new active packaging application. *Food Control.* 2021;120:107514. DOI: 10.1016/j.foodcont.2020.107514.
 91. Pachi VK, Mikropoulou EV, Gkiouvetidis P, Siafakas K, Argyropoulou A, Angelis A, Mitakou S, Halabalaki M. Corrigendum to “traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Chios mastic gum (*Pistacia lentiscus* var. *chia*, Anacardiaceae): A review” [J. *Ethnopharmacol.* 254(2020):112485]. *J. Ethnopharmacol.* 2021;273:113961. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113961.
 92. Bouakline H, Elkabous M, Ziani I, Karzazi Y, Tahani A, El Bachiri A. Antioxidative activity of *Pistacia lentiscus* leaf extract main components: Experimental and theoretical study. *Mat Today: Proceedings.* 2022. DOI: 10.1016/j.matpr.2022.07.241.
 93. Elloumi W, Mahmoudi A, Ortiz S, Boutefnouche, S, Chamkha M, Sayadi S. Wound healing potential of quercetin-3-o-rhamnoside and myricetin-3-o-rhamnoside isolated from *Pistacia lentiscus* distilled leaves in rats model. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112574. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112574.
 94. Liu W, Li M, Feng Y, Liu Y, Yuan T. Triterpenoids from Chios mastic gum of *Pistacia lentiscus* and their inhibition of LPS-induced NO production in raw 264.7 cells. *Tetrahedron.* 2022;133042. DOI: 10.1016/j.tet.2022.133042.
 95. Shalev Y, Hadaya O, Bransi-Nicola R, Landau SY, Azaizeh H, Muklada H, Glasser T, Roth Z, Deutch-Traubman T, Haj-Zaroubi M, Argov-Argaman N. Entourage effect for phenolic compounds on production and metabolism of mammary epithelial cells. *Heliyon.* 2022;8(3). DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09025.
 96. Souilah N, Amina B, Hamdi B, Miara MD, Daoud N, Mustafa AM, Yilmaz MA, Öztürk M, Caprioli G, Maggi F. Ethnobotanical investigation of *Pistacia lentiscus* L. grown in El Kala (Algeria), and phytochemical study and antioxidant activity of its essential oil and extracts. *Nat Prod Res.* 2022;1–6. DOI: 10.1080/14786419.2021.2024825.
 97. Couladis M, Özcan, M, Tzakou O, Akgül A. Comparative essential oil composition of various parts of the turpentine tree (*Pistacia terebinthus* L) growing wild in Turkey. *J Sci Food Agric* 2002;83(2):136–138. DOI: 10.1002/jfsa.1295.
 98. Usai M, Pintore G, Chessa M, Tirillini B. Essential oil composition of different aerial parts of *Pistacia terebinthus* L. growing wild in Sardinia. *J. Essent. Oil Res.* 2006;18(4):383–385. DOI: 10.1080/10412905.2006.9699121.
 99. Topçu G, Ay M, Bilici A, Sarıkürkcü C., Öztürk M, Ulubelen A. A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chem.* 2007;103(3):816–822. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.09.028.

100. Özcan MM, Tzakou O, Couladis M. Essential oil composition of the turpentine tree (*Pistacia terebinthus* L.) fruits growing wild in Turkey. *Food Chem.* 2009;114(1):282–285. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.08.094.
101. Kavak, D. D., Altıok, E., Bayraktar, O., & Ülkü, S. *Pistacia terebinthus* extract: As a potential antioxidant, antimicrobial and possible β -glucuronidase inhibitor. *J. Mol. Catal. B Enzym.* 2010;64(3-4):167–171. DOI: 10.1016/j.molcatb.2010.01.029.
102. Mohagheghzadeh A, Faridi P, Ghasemi Y. Analysis of mount atlas mastic smoke: A potential food preservative. *Fitoterapia.* 2010;81(6):577–580. DOI: 10.1016/j.fitote.2010.01.022.
103. Durmaz G, Gökmen V. Changes in oxidative stability, antioxidant capacity and phytochemical composition of *Pistacia terebinthus* oil with roasting. *Food Chem.* 2011;128(2):410–414. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.03.044.
104. Orhan IE, Senol FS, Gulpinar AR, Sekeroglu N, Kartal M, Sener B. Neuroprotective potential of some terebinth coffee brands and the unprocessed fruits of *Pistacia terebinthus* L. and their fatty and essential oil analyses. *Food Chem.* 2012;130(4):882–888. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.07.119.
105. Hacibekiroğlu I, Yılmaz PK, Ha İmi N, Kılınç E, Tolan V, Kolak U. In vitro biological activities and fatty acid profiles of *Pistacia terebinthus* fruits and *Pistacia khinjuk* seeds. *Nat Prod Res.* 2014;29(5): 444–446. DOI: 10.1080/14786419.2014.947492.
106. Özel MZ, Yanık DK, Gogus F, Hamilton JF, Lewis AC. Effect of roasting method and oil reduction on volatiles of roasted *Pistacia terebinthus* using direct thermal desorption-GC/MS. *LWT - Food Sci Technol.* 2014;59(1):283–288. DOI:10.1016/j.foodchem.2011.05.003.
107. Piras A, Marzouki H, Maxia A, Marengo A, Porcedda S, Falconieri D, Gonçalves MJ, Cavaleiro C, Salgueiro L. Chemical characterisation and biological activity of leaf essential oils obtained from *Pistacia terebinthus* growing wild in Tunisia and Sardinia Island. *Nat Prod Res.* 2017;31(22):2684–2689. DOI: 10.1080/14786419.2017.1289204.
108. Amanpour A, Guclu G, Kelebek H, Selli S. Characterization of key aroma compounds in fresh and roasted terebinth fruits using aroma extract dilution analysis and GC-MS-olfactometry. *Microchem. J.* 2019;145:96–104. DOI: 10.1016/j.microc.2018.10.024.
109. Barbouchi M, Benzidia B, Aouidate A, Ghaleb A, El Idrissi M, Choukrad M. Theoretical modeling and experimental studies of Terebinth extracts as green corrosion inhibitor for iron in 3% NaCl medium. *J. King Saud Univ. Sci.* 2020; 32(7):2995–3004. DOI:10.1016/j.jksus.2020.08.004.
110. Akyuz M, Yabo-Dambagi L, Kilic T, Cakir A. Antidiabetic, neuroprotective and antioxidant potentials of different parts of *Pistacia terebinthus* fruits. *SAfr J. Bot.* 2022;147:443–456. DOI: 10.1016/j.sajb.2022.01.040.
111. Uysal S, Sinan KI, Jekő J, Cziáky Z, Zengin G. Chemical characterization, comprehensive antioxidant capacity, and enzyme inhibitory potential of leaves from *Pistacia terebinthus* L. (Anacardiaceae). *SSRN Elect J.* 2022. DOI: 10.2139/ssrn.4091196.
112. Duru ME, Cakir A, Kordali S, Zengin H, Harmandar M, Izumi S, Hirata T. Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* species. *Fitoterapia.* 2003;74(1-2):170–176. DOI: 10.1016/S0367-326X(02)00318-0.
113. Alma MH, Nitz S, Kollmannsberger H, Digrak M, Efe FT, Yilmaz N. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from the gum of Turkish pistachio (*Pistacia vera* L.). *J Agric Food Chem.* 2004;52(12):3911–3914. DOI:10.1021/jf040014e.
114. Ramezani M, Khaje-Karamoddin M, Karimi-Fard V. Chemical composition and anti-*Helicobacter pylori* activity of the essential oil of *Pistacia vera*. *Pharm Biol.* 2004;42(7):488–490. DOI:10.1080/13880200490891755.
115. Tokuşoğlu Ö, Ünal MK, Yemiş F. Determination of the phytoalexin resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) in peanuts and pistachios by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-DAD) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Agric Food Chem.* 2005;53(12):5003–5009. DOI: 10.1021/jf050496+.
116. Wu X, Prior RL. Identification and characterization of anthocyanins by high-performance liquid chromatography– electrospray ionization– tandem mass spectrometry in common foods in the United States: Vegetables, nuts, and grains. *J Agric Food Chem.* 2005;3(8):3101–3113. DOI:10.1021/jf0478861.
117. Giuffrida D, Saitta M, La Torre L, Bombaci L, Dugo G. Carotenoid, chlorophyll and chlorophyll-derived compounds in pistachio kernels (*Pistacia vera* L.) from Sicily. *Ital. J. Food Sci.* 2006;18(313): 3.
118. Kornsteiner M, Wagner K-H, Elmadfa I. Tocopherols and total phenolics in 10 different nut types.

- Food Chem. 2006;98(2): 381–387. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.07.033.
119. Seeram NP, Zhang Y, Henning SM, Lee R, Niu Y, Lin G, Heber D. Pistachio skin phenolics are destroyed by bleaching resulting in reduced antioxidative capacities. J Agric Food Chem. 2006;54(19):7036–7040. DOI: 10.1021/jf0614948.
 120. Seferoglu S, Seferoglu HG, Tekintas FE, Balta F. Biochemical composition influenced by different locations in Uzun Pistachio CV. (*Pistacia Vera* L.) grown in Turkey. J Food Compost Anal. 2006;19(5):461–465. DOI: 10.1016/j.jfca.2006.01.009.
 121. Arena E, Campisi S, Fallico B, Maccarone E. Distribution of fatty acids and phytosterols as a criterion to discriminate geographic origin of pistachio seeds. Food Chem. 2007;104(1):403–408. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.09.029
 122. Bellomo MG, Fallico B. Anthocyanins, chlorophylls and xanthophylls in pistachio nuts (*Pistacia vera*) of different geographic origin. J Food Compost Anal. 2007;20(3-4): 352–359. DOI: 10.1016/j.jfca.2006.04.002.
 123. Gentile C, Tesoriere L, Butera D, Fazzari M, Monastero M, Allegra M, Livrea M. A Antioxidant activity of Sicilian pistachio (*Pistacia vera* L. var. Bronte) nut extract and its bioactive components. J Agric Food Chem. 2007;55(3):643–648. DOI: 10.1021/jf062533i.
 124. Tsokou A, Georgopoulou K, Melliou E, Magiatis P, Tsitsa E. Composition and enantiomeric analysis of the essential oil of the fruits and the leaves of *Pistacia vera* from Greece. Molecules. 2007;12(6):1233–1239. DOI: 10.3390/12061233.
 125. Grippi F, Crosta L, Aiello G, Tolomeo M, Oliveri F, Gebbia N, Curione A. Determination of stilbenes in Sicilian pistachio by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-Dad/FLD) and evaluation of eventually mycotoxin contamination. Food Chem. 2008;107(1):483–488. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.07.079.
 126. Saitta M, Giuffrida D, La Torre GL, Potortì AG, Dugo G. Characterisation of alkylphenols in Pistachio (*Pistacia vera* L.) kernels. Food Chem. 2009;117(3):451–455. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.04.043.
 127. Ghrab M, Zribi F, Ayadi M, Elloumi O, Mnaïki N, Mimoun MB. Lipid characterization of local Pistachio Germoplasm in central and southern Tunisia. J Food Compost Anal. 2010;23(6):605–612. DOI: 10.1016/j.jfca.2009.08.016.
 128. Tomaino A, Martorana M, Arcoraci T, Monteleone D, Giovino C, Saija A. Antioxidant activity and phenolic profile of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seeds and skins. Biochimie. 2010;92(9):1115–1122. DOI: 10.1016/j.biochi.2010.03.027.
 129. Fabani MP, Luna L, Baroni MV, Monferran MV, Ighani M, Tapia A, Wunderlin DA, Feresin GE. Pistachio (*Pistacia vera* Var Kerman) from Argentinean cultivars. A natural product with potential to improve human health. J Funct Foods. 2013;5(3):1347–1356. DOI: 10.1016/j.jff.2013.05.002.
 130. Sciubba F, Capuani G, Di Cocco ME, Avanzato D, Delfini M. Nuclear magnetic resonance analysis of water-soluble metabolites allows the geographic discrimination of pistachios (*Pistacia vera*). Food Res Int. 2014;62:66–73. DOI: 10.1016/j.foodres.2014.02.039.
 131. Barreca D, Laganà G, Leuzzi U, Smeriglio A, Trombetta D, Bellocchio E. Evaluation of the nutraceutical, antioxidant and cytoprotective properties of ripe pistachio (*Pistacia vera* L., Variety Bronte) hulls. Food Chem. 2016;196:493–502. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.09.077.
 132. Mahmoudvand H, Kheirandish F, Dezaki ES, Shamsaddini S, Harandi M. F. Chemical composition, efficacy, and safety of *Pistacia vera* (var. *fandoghi*) to inactivate protoscoleces during hydatid cyst surgery. Biomed Pharmacother. 2016;82:393–398. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.012.
 133. Pantano L, Lo Cascio G, Alongi A, Cammilleri G, Vella A, Macaluso A, Cicero N, Migliazzi A, Ferrantelli V. Fatty acids determination in Bronte pistachios by gas chromatographic method. Nat Prod Res. 2016;30(20):2378–2382. DOI: 10.1080/14786419.2016.1180599.
 134. Erşan S, Üstündağ ÖG, Carle R, Schweiggert RM. Determination of pistachio (*Pistacia vera* L.) hull (exo- and Mesocarp) Phenolics by HPLC-Dad-ESI/MSN and UHPLC-Dad-ELSD after ultrasound-assisted extraction. J Food Compost Anal. 2017;62:103–114. DOI: 10.1016/j.jfca.2017.04.013.
 135. Erşan S, Üstündağ ÖG, Carle R, Schweiggert RM. Subcritical water extraction of phenolic and antioxidant constituents from pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls. Food Chem. 2018;253:46–54. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.01.116.
 136. Noguera-Artiaga L, Pérez-López D, Burgos-Hernández A, Wojdyło A, Carbonell-Barrachina ÁA. Phenolic and triterpenoid composition and inhibition of α -amylase of pistachio kernels (*Pistacia vera* L.) as affected by rootstock and irrigation treatment. Food Chem. 2018;261:240–245. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.04.033.
 137. Rabadán A, Álvarez-Ortí M, Gómez R, Pardo-Giménez A, Pardo JE. Characterization of pistachio oils and

- defatted flours regarding cultivar and geographic origin. *J Food Compost Anal.* 2018;71:56–64. DOI: 10.1016/j.jfca.2018.05.008.
138. Sonmezdag AS, Kelebek H, Selli S. Pistachio oil (*Pistacia vera* L. cv. uzun): Characterization of key odorants in a representative aromatic extract by GC-MS-olfactometry and phenolic profile by LC-ESI-MS/MS. *Food Chem.* 2018;240:24–31. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.07.086.
 139. Mannino G, Gentile C, Maffei ME. Chemical partitioning and DNA fingerprinting of some pistachio (*Pistacia vera* L.) varieties of different geographical origin. *J Phytochem.* 2019;160:40–47. DOI: 10.1016/j.phytochem.2019.01.010.
 140. Sonmezdag AS, Kelebek H, Selli S. Effect of hulling methods and roasting treatment on phenolic compounds and physicochemical properties of cultivars 'ohadi' and 'uzun' pistachios (*Pistacia vera* L.). *Food Chem.* 2019;272:418–426. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.08.065.
 141. Sarkhail P, Navidpour L, Rahimifard M, Hosseini NM, Souri E. Bioassay-guided fractionation and identification of wound healing active compound from *Pistacia vera* L. Hull extract. *J. Ethnopharmacol.* 2020;248:112335. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112335.
 142. Shams-Eldin E, Abdur-Rahman M. Cold pressed pistachio (*Pistacia vera*) oil. *Cold Pressed Oils.* 2020;267–272. DOI: 10.1016/B978-0-12-818188-1.00022-0.
 143. Yahyavi F, Alizadeh-Khaledabad M, Azadmard-Damirchi S. Oil quality of pistachios (*Pistacia vera* L.) grown in East Azarbaijan, Iran. *NFS J.* 2020;18:12–18. DOI: 10.1016/j.nfs.2019.11.001.
 144. Boudjelal A, Napoli E., Benkhaled A, Benazi L, Bey R, Gentile D, Ruberto G. In vivo wound healing effect of Italian and Algerian *Pistacia vera* L. resins. *Fitoterapia.* 2022;159:105197. DOI: 10.1016/j.fitote.2022.105197.
 145. Elakremi M, Sillero L, Ayed L, ben Mosbah M, Labidi J, ben Salem R, Moussaoui Y. *Pistacia vera* L. leaves as a renewable source of bioactive compounds via microwave assisted extraction. *Sustain Chem Pharm.* 2022;29:100815. DOI: 10.1016/j.scp.2022.100815.
 146. Wei T, Sun H, Zhao X, Hou J, Hou A, Zhao Q, Xin W. Scavenging of reactive oxygen species and prevention of oxidative neuronal cell damage by a novel Gallotannin, Pistafolia A. *Life Sci.* 2002;70(16):1889–1899. DOI: 10.1016/S0024-3205(02)01494-7.
 147. Zhao X, Sun H, Hou A, Zhao Q, Wei T, Xin W. Antioxidant properties of two gallotannins isolated from the leaves of *Pistacia weinmannifolia*. *Biochim Biophys Acta - General Subjects.* 2005;1725(1):103–110. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.04.015.
 148. Staub PO, Schiestl FP, Leonti M, Weckerle CS. Chemical analysis of incense smokes used in Shaxi, Southwest China: A novel methodological approach in Ethnobotany. *J Ethnopharmacol.* 2011; 38(1):212–218. DOI: 10.1016/j.jep.2011.08.078.
 149. Hatamnia AA, Rostamzad A, Hosseini M, Abbaspour N, Darvishzadeh R, Malekzadeh P, Aminzadeh BM. Antioxidant capacity and phenolic composition of leaves from 10 Bene genotypes. *Nat Prod Res.* 2016;30(5): 600–604. DOI: 10.1080/14786419.2015.1028060.
 150. Najafiasl M, Osfouri S, Azin R, Zaeri S. Modeling of drug release and simultaneous enhancement of tensile strength and antioxidant activity of the electrospun nanofibres using naturally extracted oil from *Pistacia atlantica*, *Polym. Test.* 2022;107492. DOI: 10.1016/j.polymertesting.2022.107492.
 151. Ghahfarokhi AE, Hashemi S, Saeedi M, Khanavi M, Faramarzi MA. Phytocatalytic and cytotoxic activity of the purified laccase from bleb resin of *Pistacia atlantica* Desf. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;176:394–403. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.212.
 152. Hasheminya S, Dehghannya J. Composition, phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of *Pistacia atlantica* subsp. *kurdica* hulls' essential oil. *Food Biosci.* 2020;34:100510. DOI: 10.1016/j.fbio.2019.100510.
 153. Noureen F, Khan MR, Shah NA, Khan RA, Naz K, Sattar S. *Pistacia chinensis*: Strong antioxidant and potent testicular toxicity amelioration agent. *Asian Pac J Trop Med.* 2017;10(4):380–389. DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.03.027.
 154. Shojaei A, Javidnia K, Miri R. Antioxidant and antimicrobial activity of ethanolic extract of *Pistacia khinjuk* (anacardiaceae). *Eur J Pharmacol.* 2011;668(1):43–44. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.09.298.
 155. Bouyahya A, Assemian I, Mouzount H., Bourais I, Et-Touys A, Fellah H, Benjouad A, Dakka N, Bakri Y. Could volatile compounds from leaves and fruits of *Pistacia lentiscus* constitute a novel source of anticancer, antioxidant, antiparasitic and antibacterial drugs. *Ind Crops Prod.* 2019;128:62–69. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.11.001.
 156. Beghlal D, Bairi KE, Marmouzi I, Haddar L, Mohamed B. Phytochemical, organoleptic and ferric reducing properties of essential oil and ethanolic extract from

- Pistacia lentiscus* (L.). Asian Pac. J. Trop. Dis. 2016;6(4):305-310. DOI: 10.1016/S2222-1808(15)61035-0.
157. Dedoussis G, Kaliora AC, Psarras S, Chiou A, Mylona A, Papadopoulos NG, Andrikopoulos NK. Antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression, Atherosclerosis. 2004;174(2): 293-303. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.02.011.
 158. Dedoussis G, Kaliora A, Psarras S, Papadopoulos N, Andrikopoulos N. Molecular mechanisms underlying the potential antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* resin: Implication of GSH and CD36 molecules, Atherosclerosis Suppl. 2004;5(1):95. DOI: 10.1016/S1567-5688(04)90409-1.
 159. Barbouchi M, Elamrani K, Idrissi M, Choukrad M. A comparative study on phytochemical screening, quantification of phenolic contents and antioxidant properties of different solvent extracts from various parts of *Pistacia lentiscus* L. J. King Saud Univ. Sci. 2018;32(1):302-306. DOI: 10.1016/j.jksus.2018.05.010.
 160. Brahmi F, Haddad S, Bouamara K, Yalaoui-Guellal D, Prost-Camus E, Pais de Barros J, Prost M, Atanasov AG, Madani K, Boulekbache-Makhlouf L, Lizard G. Comparison of chemical composition and biological activities of Algerian seed oils of *Pistacia lentiscus* L., *Opuntia ficus indica* (L.) mill. and *Argania spinosa* L. Skeels, Ind Crops Prod. 2020;5:1-12. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112456.
 161. Ammari M, Othman H, Hajri A, Sakly M, Abdelmelek H. *Pistacia lentiscus* oil attenuates memory dysfunction and decreases levels of biomarkers of oxidative stress induced by lipopolysaccharide in rats, Brain Res. Bull. 2018;140:140-147. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.04.014.
 162. Cheraft-Bahloul N, Husson C, Ourtioualous M, Sinaeve S., Atmani D, Stévigny C, Nortier J, Antoine M. Protective Effects of *Pistacia lentiscus* L. fruit extract against calcium oxalate monohydrate induced proximal tubular injury, J. Ethnopharmacol. 2017;209:248-254. DOI: 10.1016/j.jep.2017.07.018.
 163. Martorana M, Arcoraci T, Rizza L, Cristani M, Bonina FP, Saija A, Trombetta D, Tomaino A. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effect of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seed and skin extracts, Fitoterapia. 2013;85:41-48. DOI: 10.1016/j.fitote.2012.12.032.
 164. Mansouri S, Naghizadeh B, Hosseinzadeh H. Evaluation the neuroprotective effect of *Pistacia vera* L. gum extract against cerebral ischemia-reperfusion model of rats, Toxicol. Lett. 2011;205:297. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1005.
 165. Janakat S, Al-Merie H. Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*, J. Ethnopharmacol. 2002;83(1-2):135-138. DOI: 10.1016/S0378-8741(02)00241-6.
 166. Ljubuncic P, Song H, Cogan U, Azaizeh H, Bomzon A. The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease, J. Ethnopharmacol. 2005;100(1-2):198-204. DOI: 10.1016/j.jep.2005.03.006.
 167. Ibrahim S, Mohamed Y, Khedidja B, Paul DJ, Nicolaas EJ. Essential oil from Galls formed on leaves of *Pistacia atlantica* Desf.: New in-vitro and in-silico studies of anti-inflammatory activities. SAfr J Bot. 2022;144, 464-470. DOI: 10.1016/j.sajb.2021.09.024.
 168. Ahmad NS, Waheed A, Farman M, Qayyum A. Analgesic and anti-inflammatory effects of *Pistacia integerrima* extracts in mice, J Ethnopharmacol. 2010;129(2):250-253. DOI: 10.1016/j.jep.2010.03.017.
 169. Orhan I, Küpeli E, Aslan M, Kartal M, Yesilada E. Bioassay-guided evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of pistachio, *Pistacia vera* L. J Ethnopharmacol. 2006;105(1-2):235-240. DOI: 10.1016/j.jep.2005.10.023.
 170. Mehla K, Balwani S, Kulshreshtha A, Nandi D, Jaisankar P, Ghosh B. Ethyl gallate isolated from *Pistacia integerrima* Linn. inhibits cell adhesion molecules by blocking AP-1 transcription factor. J. Ethnopharmacol. 2011;137(3):1345-1352. DOI: 10.1016/j.jep.2011.07.068.
 171. Rauf A, Uddin G, Siddiqui BS, Khan A, Khan H, Arfan M, Muhammad N, Wadood A. In-vivo antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activity of pistagremic acid isolated from *Pistacia integerrima*, Phytomedicine. 2014;21(12):1509-1515. DOI: 10.1016/j.phymed.2014.07.015.
 172. Rauf A, Uddin G, Siddiqui BS, Khan H, Ali Shah SU, Hadda TB, Mabkhot YN, Farooq U, Khan A. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of flavonoids isolated from *Pistacia integerrima* galls, Complement Ther Med. 2016;25:132-138. DOI: 10.1016/j.ctim.2016.02.002.
 173. Dellai A, Souissi H, Borgi W, Bouraoui, A, Chouchane N. Antiinflammatory and antiulcerogenic activities of *Pistacia lentiscus* L. leaves extracts, Ind Crops Prod. 2013;49:879-882. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.07.010.
 174. Liu W, Gao J, Li M, Aisa HA, Yuan T. Tirucallane triterpenoids from the mastic (*Pistacia lentiscus*) and their anti-inflammatory and cytotoxic activities. Phytochemistry. 2021;182. DOI: 10.1016/j.phytochem.2020.112596.

175. Giner-Larza EM, Máñez S, Recio MC, Giner RM, Prieto JM, Cerdá-Nicolás M, Ríos JL. Oleonic acid, a 3-oxotriterpene from *Pistacia*, inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity, *Eur J Pharmacol.* 2001;428(1):137-143. DOI:10.1016/S0014-2999(01)01290-0.
176. Rana S, Shahzad M, Shabbir A. *Pistacia integerrima* ameliorates airway inflammation by attenuation of TNF- α , IL-4, and IL-5 expression levels, and pulmonary edema by elevation of AQP1 and AQP5 expression levels in mouse model of ovalbumin-induced allergic asthma. *Phytomedicine.* 2016;23(8):838-845. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.04.006.
177. Shirole RL, Shirole NL, Saraf MN. In vitro relaxant and spasmolytic effects of essential oil of *Pistacia integerrima* Stewart ex Brandis Galls, J. *Ethnopharmacol.* 2015;168:61-65. DOI:10.1016/j.jep.2015.02.001.
178. Kishimoto R, Kato N, Koike M, Iwashita N, Takagi Y, Fukuyama T. Topical treatment with mastic (resin from *Pistacia lentiscus*) elicits anti-inflammatory and anti-pruritic responses by modulating keratinocyte activation in a mouse model of allergic dermatitis, *Phytomedicine.* 2021;91. DOI:10.1016/j.phymed.2021.153679.
179. Mezni F, Aouadhi C, Khouja ML, Khaldi A, Maaroufi A. In vitro antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* L. edible oil and phenolic extract, *Nat Prod Res.* 2015;29(6): 565-570. DOI:10.1080/14786419.2014.952232.
180. Gutiérrez-Morales A, Velázquez-Ordoñez V, Khusro A, Salem M, Estrada-Zúñiga ME, Salem M, Valladares-Carranza B, Burrola-Aguilar C. Anti-staphylococcal properties of *Eichhornia crassipes*, *Pistacia vera*, and *Ziziphus amole* leaf extracts: Isolates from cattle and rabbits, *Microb Pathog.* 2017;113:181-189. DOI:10.1016/j.micpath.2017.10.015.
181. Bona SG, Bono L, Daghetta L, Marone P. Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* gum mastic against *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol Suppl.* 2001;96(9):49. DOI:10.1179/joc.2001.13.6.611.
182. Gholami M, Ghasemi-Niri SF, Maqbool F, Baeri M, Memariani Z, Pousti I, Abdollahi M. Experimental and Pathological study of *Pistacia atlantica*, butyrate, *Lactobacillus casei* and their combination on rat ulcerative colitis model. *Pathol Res Pract.* 2016;212(6):500-508. DOI:10.1016/j.prp.2016.02.024.
183. Boutemine I, Amri M, Amir Z, Fitting C, Mecherara-Idjeri S, Layaida K, Sennoun N, Berkane S, Cavaillon J, Touil-Boukoffa C. Gastro-protective, therapeutic and anti-inflammatory activities of *Pistacia lentiscus* L. fatty oil against ethanol-induced gastric ulcers in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2018;224:273-282. DOI: 10.1016/j.jep.2018.05.040.
184. Marengo A, Piras A, Falconieri D, Porcedda S, Caboni P, Cortis P, Foddas C, Loi C, Gonçalves MJ, Salgueiro L, Maxia A. Chemical and biomolecular analyses to discriminate three taxa of *Pistacia* genus from Sardinia Island (Italy) and their antifungal activity. *Nat Prod Res.* 2018 32(23):2766-2774. DOI:10.1080/14786419.2017.1378211.
185. Özçelik B, Aslan M, Orhan I, Karaoglu T. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of the lipophilic extracts of *Pistacia vera*. *Microbiol. Res.* 2005;160(2):159-164. DOI: 10.1016/j.micres.2004.11.002.
186. Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H., & Duru, M. E. Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey, *Fitoterapia.* 2003; 74(1-2), 164-167. DOI:10.1016/S0367-326X(02)00320-9.
187. Orhan I, Aslan M, Sener B, Kaiser M, Tasdemir D. In vitro antiprotozoal activity of the lipophilic extracts of different parts of Turkish *Pistacia vera* L. *Phytomedicine.* 2006;13(9-10):735-739. DOI:10.1016/j.phymed.2005.10.003.
188. Azaizeh H, Halahleh F, Abbas N, Markovics A, Muklada H, Ungar ED, Landau SY. Polyphenols from *Pistacia lentiscus* and *Phillyrea latifolia* impair the exsheathment of gastro-intestinal nematode larvae. *Vet Parasitol* 2013;191(1-2):44-50. DOI:10.1016/j.vetpar.2012.08.016.
189. Kumar S, Baldi A, Sharma DK. Characterization and *In vitro* investigation of anticancer effect of phytosomes assimilating quercetin and naringenin rich fraction of *Pistacia integerrima* galls extract against *Sarcoptes scabiei*, *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;67. DOI:10.1016/j.jddst.2021.102851.
190. Farahpour MR, Mirzakhani N, Doostmohammadi J, Ebrahimzadeh M. Hydroethanolic *Pistacia atlantica* hulls extract improved wound healing process; evidence for mast cells infiltration, angiogenesis and RNA stability. *Int J Surg.* 2015;17:88-98. DOI:10.1016/j.ijssu.2015.03.019.
191. Najjari N, Sari S, Saffari M, Kelidari H, Nokhodchi A. Formulation optimization and characterization of *Pistacia atlantica* Desf. essential oil-loaded nanostructured lipid carriers on the proliferation of human breast cancer cell line SKBR3 (in vitro studies). *J Herb Med.* 2022;36. DOI:10.1016/j.hermed.2022.100600.
192. Balan KV, Prince J, Han Z, Dimas K, Cladaras M, Wyche JH, Sitaras NM, Pantazis P. Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated *in vitro* with constituents of a product derived from *Pistacia*

- lentiscus* L. var. *chia*. *Phytomedicine*. 2007;14(4):263-272. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.03.009.
193. Charid I, Kessler M, Darb-Esfahani S, Zemojtel T, Abobaker S, Tyuarets S, Schrauwen S, Atmani-Kilani D, Benaïda-Debbache N, Schäfer R, Castillo-Tong D, Atmani D, Cherbal F, Amant F, Sehouli J, Kulbe H, Braicu E. Pretreatment with methanolic extract of *Pistacia lentiscus* L. increases sensitivity to DNA damaging drugs in primary high-grade serous ovarian cancer cells. *Eur J Integr Med*. 2020;37. DOI: 10.1016/j.eujim.2020.101163.
 194. Zorzan M, Collazuol D, Ribaudo G, Ongaro A, Scaroni C, Zagotto G, Armanini D, Barollo S, Galeotti F, Volpi N, Redaelli M, Pezzani R. Biological effects and potential mechanisms of action of *Pistacia lentiscus* Chios mastic extract in Caco-2 cell model. *J Funct Foods*. 2019;54:92-97. DOI: 10.1016/j.jff.2019.01.007.
 195. Kirollos FN, Elhawary SS, Salama OM, Elkhawas YA. LC-ESI-MS/MS and cytotoxic activity of three *Pistacia* species. *Nat Prod Res*. 2019;33(12):1747-1750. DOI: 10.1080/14786419.2018.1428601.
 196. Mohammadi G, Rafiee G, Basuini M, Abdel-Latif H, Dawood M. The growth performance, antioxidant capacity, immunological responses, and the resistance against *Aeromonas hydrophila* in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fed *Pistacia vera* hulls derived polysaccharide. *Fish Shellfish Immunol*. 2020;106:36-43. DOI: 10.1016/j.fsi.2020.07.064.
 197. Papada E, Amerikanou C, Torović L, Kalogeropoulos N, Tzavara C, Forbes A, Kaliora AC. Plasma free amino acid profile in quiescent Inflammatory Bowel Disease patients orally administered with Mastiha (*Pistacia lentiscus*); a randomised clinical trial. *Phytomedicine*. 2019;56:40-47. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.08.008.
 198. Shirole RL, Shirole NL, Kshatriya AA, Kulkarni R, Saraf RN. Investigation into the mechanism of action of essential oil of *Pistacia integerrima* for its antiasthmatic activity, *J Ethnopharmacol*. 2014;153(2):541-551. DOI: 10.1016/j.jep.2014.02.009.
 199. Ahmed ZB, Yousfi M, Viaene J, Dejaegher B, Demeyer K, Mangelings D, Heyden YV. Potentially antidiabetic and antihypertensive compounds identified from *Pistacia atlantica* leaf extracts by LC fingerprinting. *J. Pharm. Biomed.* 2018;149:547-556. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.11.049.
 200. Majd FS, Talebi SS, Abadi ANA, Poorolajal J, Dastan D. Efficacy of a standardized herbal product from *Pistacia atlantica* subsp. *kurdica* in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia: A triple-blind randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2022;48. DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101613.
 201. Zouhir D. Anti-hypercholesterolemic effect of *Pistacia lentiscus* fatty oil in egg yolk-fed rabbits: a comparative study with simvastatin. *Chin. J. Nat. Med*. 2014;12(8):561-566. DOI: 10.1016/S1875-5364(14)60086-8.
 202. Cheurfa M, Allem R. Study of hypocholesterolemic activity of Algerian *Pistacia lentiscus* leaves extracts in vivo. *Rev Bras Farmacogn*. 2015;25(2):142-144. DOI: 10.1016/j.bjp.2015.02.011.
 203. Kamal F, Shahzad M, Ahmad T, Ahmed Z, Tareen RB, Naz R, Ahmad A. Antihyperlipidemic effect of *Pistacia khinjuk*. *Biomed. Pharmacother*. 2017;96:695-699. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.061.
 204. Andreadou I, Mitakou S, Paraschos S, Efentakis P, Magiatis P, Kaklamanis L, Halabalaki M, Skaltsounis L, Iliodromitis EK. "*Pistacia lentiscus* L." reduces the infarct size in normal fed anesthetized rabbits and possess antiatheromatic and hypolipidemic activity in cholesterol fed rabbits. *Phytomedicine*. 2016;23(11):220-226. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.06.002.
 205. Tastekin D. P3.10-006 The efficacy of *Pistacia terebinthus* soap in the treatment of erlotinib-induced skin toxicity in non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):2312.
 206. Samandar F, Tehranizadeh ZA, Saberi MR, Chamani J. 1,2,3,4,6-Pentagalloyl glucose of *Pistacia lentiscus* can inhibit the replication and transcription processes and viral pathogenesis of SARS-COV-2. *Mol Cell Probes*. 2022;65. DOI: 10.1016/j.mcp.2022.101847.

Lactobacilli species' effects on liver function: a review

Efeito de espécies de Lactobacilos na função hepática: uma revisão

Recebido em: 06/10/2022

Aceito em: 12/04/2023

**Fernanda Baldomir da CRUZ; Diegue Henrique Nascimento MARTINS;
Pérola Oliveira MAGALHÃES; Dâmaris SILVEIRA;
Yris Maria FONSECA-BAZZO**

*Natural Products Laboratory (LaProNat), Faculty of Health Sciences,
University of Brasilia, Campus Darcy Ribeiro. Universidade de Brasília. Asa
Norte, CEP: 70910-900. Brasília, DF, Brasil.*

E-mail: yrisfonseca@hotmail.com

ABSTRACT

Probiotics are microorganisms that, when ingested, colonize the gastrointestinal tract and bring health benefits. An unbalanced microbiota is synonymous with several diseases, promoting bacterial translocation to other body organs, especially the liver. Given the close correlation between these two factors and the recognized safety of daily intake of probiotics, this literature review aims to collect data on the impact of *Lactobacilli* probiotics on human liver function. The search for clinical studies published between the years 2011 and 2021 was carried out in the following databases and search tools: SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar, PubMed, BVS (Virtual Health Library), Embase, Science Direct, Scopus, CRD (Centre for Reviews and Dissemination) and the Cochrane Library. The articles obtained at the end of the research brought data support the idea that the supplementation of probiotics containing bacteria of the genus *Lactobacilli* is beneficial for patients with a wide range of liver disorders, such as cirrhosis and hepatic encephalopathy. The mechanisms behind this action are diverse, such as decreased intestinal permeability, the growth of pathogenic microorganisms, and pro-inflammatory factors, in addition to stimulating colonization by symbiotic bacteria. Furthermore, studies carried out with healthy patients demonstrate the safety of probiotics, with no adverse effects.

Keywords: *Lactobacillus*; probiotic; liver function.

RESUMO

São chamados de probióticos os microrganismos que, quando ingeridos, colonizam o trato gastrointestinal e trazem benefícios a saúde. Uma microbiota desbalanceada é considerada sinônimo de diversas doenças, ao promover translocação bacteriana para os demais órgãos do corpo, em especial, o fígado. Dada a estreita correlação entre esses dois fatores, bem como a reconhecida segurança da ingestão de probióticos no dia a dia, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo o levantamento de dados sobre o impacto dos probióticos Lactobacilos na função hepática humana. A busca por estudos clínicos publicados entre os anos de 2011 e 2021 foi realizada nas seguintes bases de dados: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google Acadêmico, PubMed, BVS (Biblioteca

Virtual em Saúde), *Embase*, *Science Direct*, *Scopus*, *CRD (Centre for Reviews and Dissemination)* e *Cochrane Library*. Os artigos obtidos ao final da pesquisa trouxeram dados que apoiam a ideia de que a suplementação de probióticos contendo bactérias do gênero *Lactobacilos* é benéfica para pacientes com as mais variadas desordens hepáticas, tais como cirrose e encefalopatia hepática. Os mecanismos por trás dessa ação são diversos, tais como: diminuição da permeabilidade intestinal, bem como do crescimento de microrganismos patogênicos, e fatores pró-inflamatórios, além do estímulo de colonização por bactérias simbiotes. Ainda, estudos realizados com pacientes saudáveis demonstram a segurança do uso de probióticos, com ausência de efeitos adversos.

Palavras-chave: *Lactobacillus*; probióticos; função hepática.

INTRODUCTION

Liver-related diseases are major health problems that affect a large portion of the population. According to a study conducted in the United States of America (USA) in 2002, about 72 people out of 100.000 had some chronic liver disease. For example, one can cite the 20% prevalence of alcoholic hepatitis in people aged 40 to 60 (1). In 2019, an even more worrying fact emerged: liver cirrhosis is the eleventh leading cause of death worldwide (2). Also, according to data published by the Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2017, globally, 1,5 billion people live with chronic hepatitis and liver cirrhosis (3), and another 311 million are infected with hepatitis B and C viruses (4).

Several liver disorders are characterized by the presence of fat in the liver, as well as inflammation, necrosis, and an increase in aminotransferases (5), which lead to loss of quality of life, secondary injuries, and death. These diseases have become as problematic as obesity worldwide (6). It is worth remembering that many hepatic pathologies do not have an established pharmacological therapeutic protocol, with the basic treatment changing in lifestyle (5, 7).

In this context, there is a close relationship between the intestine and the liver since the liver receives blood directly from this portion of the gastrointestinal tract through the portal circulation. The microbiota in this large organ of the digestive system is thought to impact liver

function (5) through the interaction between about 2000 species of bacteria. The gut microbiota maintains the homeostasis of various body systems, such as the immune system and digestion. Changes in the composition and balance of the microorganisms involved can lead to or worsen disease conditions such as diabetes, obesity, and irritable bowel syndrome (1). With this in mind, the scientific community turns its eyes to maintaining intestinal microbiota balance through the consumption of probiotics.

Probiotics are microorganisms that benefit the organism when consumed in adequate amounts. Its ability to inhibit the growth of pathogenic bacteria by competing for nutrients and its adherence to the intestinal epithelium can be mentioned, promoting an improvement in bacterial translocation to other tissues (7,8), which culminates in a lower production of inflammatory molecules (5). Among them, the most famous are lactic acid bacteria, especially *Lactobacilli* (9), known for their beneficial role in other pathologies, such as constipation, diarrhea, lactose intolerance, cancer, obesity, and disorders of the lipid profile. In addition, they are considered safe for human consumption and widely used in preparing yogurts, cheeses, and other fermented foods (9-11).

To contribute to the studies related to the Gram-positive bacteria of the genus *Lactobacilli* and seek materials in the context of improving liver function, the present study aimed to investigate the impact of the consumption of probiotics containing *Lactobacilli* on the liver and liver diseases.

METHODS

The databases selected for the research of the materials that make up the collection of this bibliographic review were: SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar, PubMed, BVS (Virtual Health Library), Embase, Science Direct, Scopus, CRD (Center for Reviews and Dissemination) and the Cochrane Library, to have broad coverage on the topic.

INCLUSION CRITERIA

Articles published between 2011 and 2021, written in Portuguese, English and Spanish, focusing on evaluating the impact of *Lactobacilli* species on human liver function through clinical trials, were included.

Exclusion criteria. Exclusion criteria are listed below: (i) books, opinion articles, review articles, and conference banners; (ii) those with a language or date restriction; (iii) studies that did not assess liver function or did not use *Lactobacilli*; (iv) cell culture experiments, *in vitro* or with the use of animals; (v) studies that used probiotic associations with other molecules or prebiotics; (vi) unfinished studies or studies not available for full access.

Sources of information and strategies for search. The search strategy used in each database was adapted to the search needs of each of them. The terms chosen were “*Lactobacillus*” and “Hepatic function”, as well as their Portuguese counterparts, which were confirmed through a DeCS/MeSH survey (Table 1).

Studies selection. The first step of this literature review was the search for materials using the terms adapted to each database. Subsequently, the found references were added to EndNote Web, an online citation management program, to exclude duplicates. The title and abstract were read during the third stage, culminating in removing works that did not respect the previously established criteria. Finally, in the fourth step, the last exclusion was made through the entire reading of the remaining materials. Relevant information from the materials that make up the definitive collection of this review was extracted, including year and language of publication, country of

study, clinical trials methodology (randomization, blinding, number of participants in each group and their characteristics, species of probiotic bacteria, dosage regimen, duration of interventions), and final outcomes analyzed.

Risk of bias. The assessment of the risk of bias in the clinical trials of this review was performed using the Cochrane Risk of Bias Tool, which evaluated parameters for random sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding of participants and researchers (performance bias), blinding of outcome assessment (detection bias), incomplete outcome data (attrition bias), selective reporting (reporting bias), and other sources of bias. For each, a high, low, or uncertain risk rating was assigned (12,13).

RESULTS AND DISCUSSION

With the initial search in databases, 3643 materials were found. After inserting them in the EndNote Web reference manager, 491 duplicate articles were observed. Of the 3152 remaining materials, 3009 were eliminated after analyzing the title and abstracts since it was perceived that they did not fit the pre-established criteria. The 143 remaining articles were entirely read, excluding 115 more materials. The collection of the present review was based on the data obtained from 28 clinical studies (Figure 1).

CHARACTERIZATION OF MATERIALS

The materials included the years 2011 to 2021, written in English. Only 20 articles confirmed in their methodology that they were double-blind studies. At the same time, one of them stated that it was blinded. The other seven works did not provide information. In addition, 26 of the studies were randomized. Only ten results presented methodologies using only *Lactobacilli*; another 18 linked *Lactobacilli* with other beneficial microorganisms.

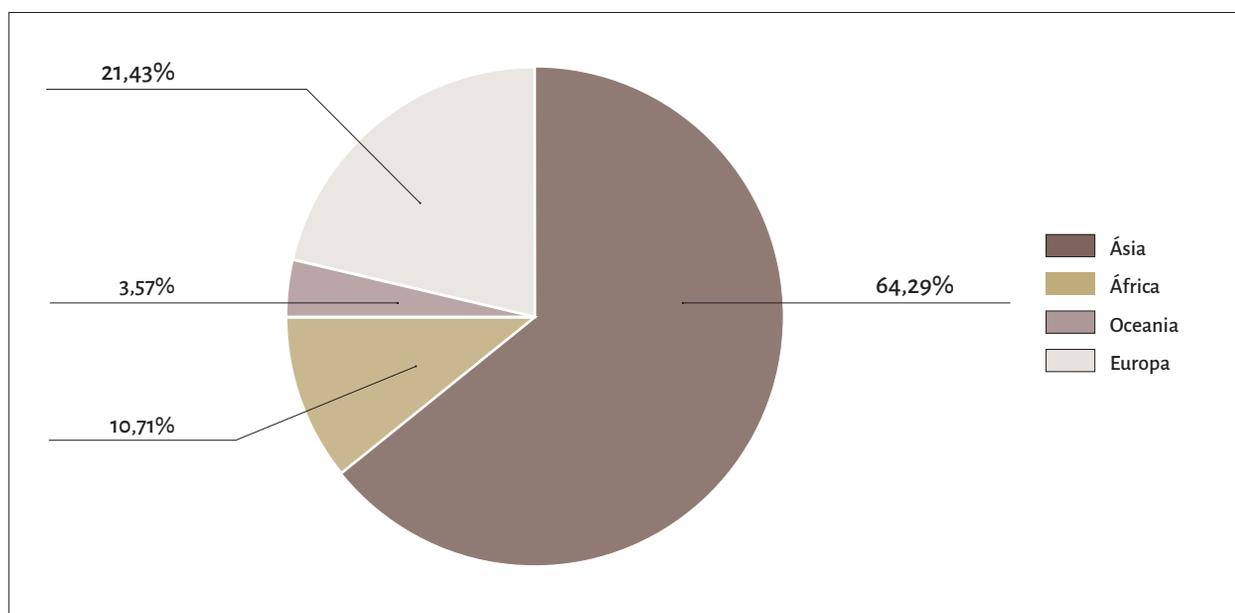
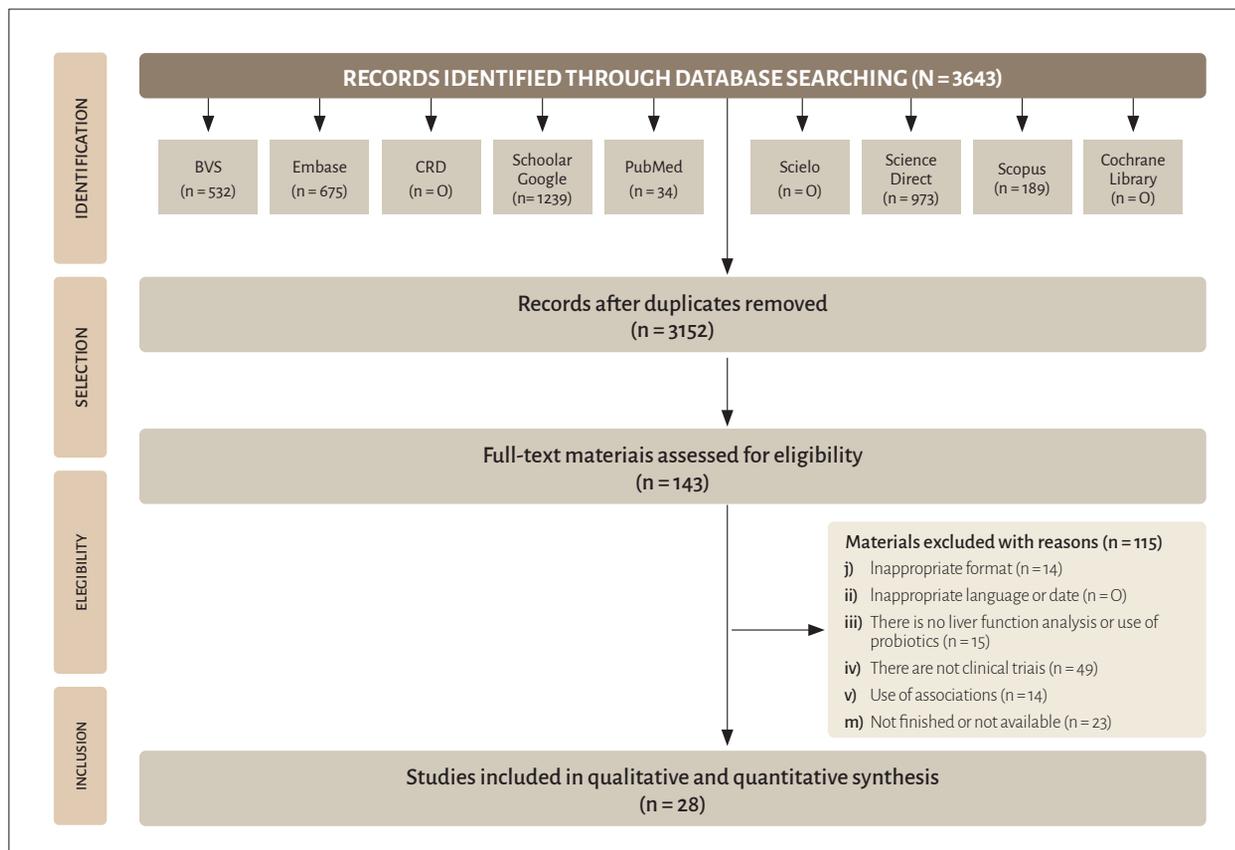
Concerning the place of the study, the obtained reports referred volunteers mainly from Asia (64,29%), followed by Europe (21,43%), Africa (10,71%), and Oceania (3,57%), without studies in America (Figure 2).

Table 1. Search strategy used in each database.

Database	Search strategy
Google Scholar, Scopus and Science Direct - English	"Lactobacillus" AND "liver function"
Google Scholar, Scopus and Science Direct - Portuguese	"Lactobacillus" AND "função hepática"
PubMed - English	((("lactobacillus"[MeSH Terms] OR "lactobacillus"[All Fields]) AND (("liver"[MeSH Terms] OR "liver"[All Fields] OR "livers"[All Fields] OR "liver s"[All Fields]) AND ("functional"[All Fields] OR "functionals"[All Fields] OR "functionalities"[All Fields] OR "functionality"[All Fields] OR "functionalization"[All Fields] OR "functionalizations"[All Fields] OR "functionalize"[All Fields] OR "functionalized"[All Fields] OR "functionalizes"[All Fields] OR "functionalizing"[All Fields] OR "functionally"[All Fields] OR "functionals"[All Fields] OR "functioned"[All Fields] OR "functioning"[All Fields] OR "functionings"[All Fields] OR "functions"[All Fields] OR "physiology"[MeSH Subheading] OR "physiology"[All Fields] OR "function"[All Fields] OR "physiology"[MeSH Terms]))) AND ((review[Filter]) AND (2011:2021[pdat])))
PubMed - Portuguese	((("lactobacillus"[MeSH Terms] OR "lactobacillus"[All Fields]) AND ("funcao"[All Fields] AND ("ranunculaceae"[MeSH Terms] OR "ranunculaceae"[All Fields] OR "hepatica"[All Fields]))) AND (review[Filter]))
Scielo and BVS - English	(Lactobacillus) AND (liver function)
Scielo and BVS - Portuguese	(Lactobacillus) AND (função hepática)
Cochrane Library - English	Lactobacillus in Title Abstract Keyword AND liver function in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Cochrane Library - Portuguese	Lactobacillus in Title Abstract Keyword AND função hepática in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
CRD - English	((Lactobacillus) AND (função hepática)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 2011 TO 2021
CRD - Portuguese	((Lactobacillus) AND (função hepática)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 2011 TO 2021
Embase - English	'lactobacillus AND liver AND function AND [2011-2021]/py
Embase - Portuguese	'lactobacillus AND função AND hepática AND [2011-2021]/py

Adapted from PRISMA (14).

Figure 1. Information sources obtained, excluded, duplicated, and used from this bibliographic review

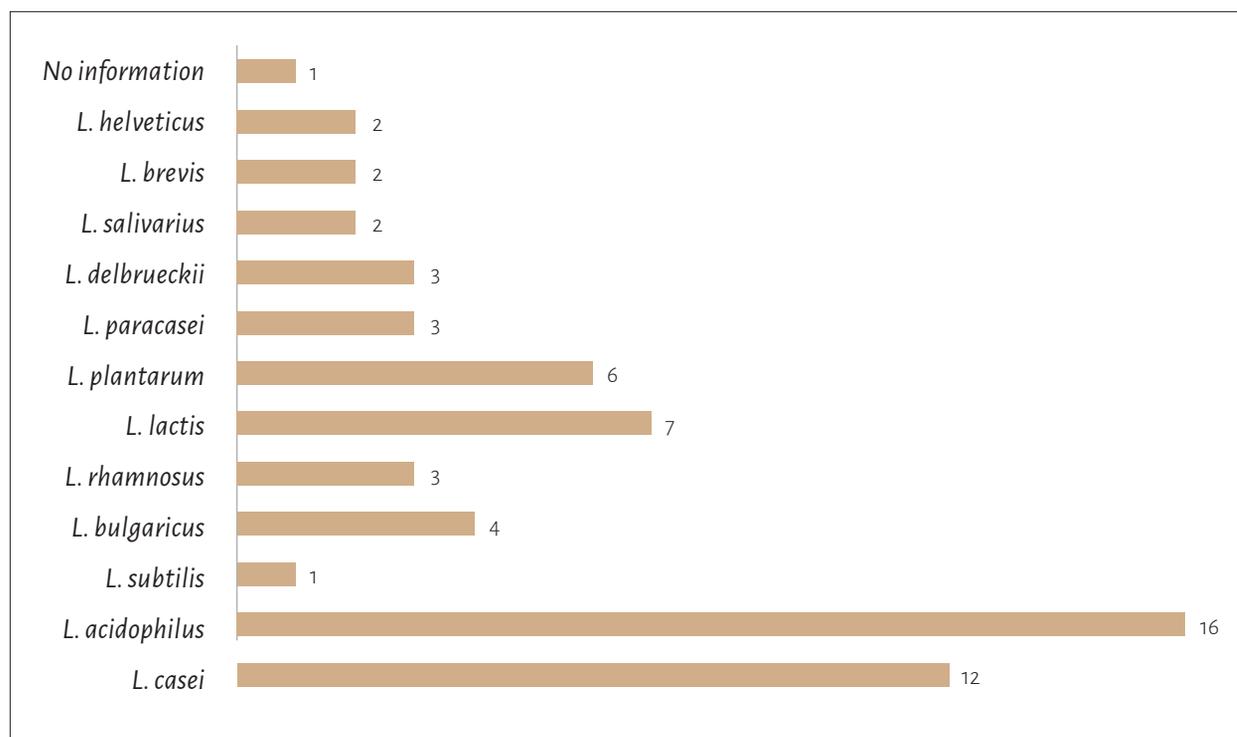


ASIA: SOUTH KOREA (7,14%), JAPAN (10,71%), MALAYSIA (7,14%), ISRAEL (3,57%), CHINA (14,29%), INDIA (10,71%), IRAN (3,57%), SRI LANKA (3,57%), IRAQ (3,57%); EUROPE: SPAIN (3,57%), ITALY (3,57%), POLAND (7,14%), AUSTRIA (3,57%), UNITED KINGDOM (3,57%); AFRICA: EGYPT (10,71%); OCEANIA: AUSTRALIA (3,57%).

Regarding the *Lactobacillus* species used by the researchers, *Lactobacillus acidophilus* stands out, with 16 citations in the methodologies, and *Lactobacillus casei*, with 12 citations (Figure

3). *Lactobacillus casei* is a popular species of study in probiotics due to its commercial value associated with improving capabilities in diarrhea, allergies, and obesity (15).

Figure 3. *Lactobacilli* species used in the methodologies of the articles that make up the collection of this review.



The results obtained by the different authors are shown in Table 2.

It is possible to observe through that most studies found improvement in some physiological parameters in the group treated with probiotics. Only four of twenty-eight studies found no significant differences between the control and treatment groups (8,17,26,32).

Pereg et al. (2011) and Firouzi et al. (2015) attribute the data without a significant difference to a low number of volunteers in the groups (8,26), as well as the short duration of the tests (26). However, other studies in this review found positive results even with a smaller population and a shorter term than the one used by them. The result obtained by Cox et al. (2014) can be explained by the fact that volunteers are healthy people

without gastrointestinal, liver or metabolic tract comorbidities. However, such results demonstrated the safety of using probiotics in humans, given the absence of observed adverse effects (17). Finally, the study conducted by Yoshihisa et al. (2012) explained its results by a possible microbial death of the probiotics pushed in capsules over the weeks of study (32).

One study showed a negative effect of a long exposition of probiotics in liver transplants. There is a hypothesis not confirmed by the authors that the ingestion of probiotics can lead to the increase of some intestinal bacteria, such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, at the time of transplantation, which can facilitate intestinal lesions by the hepatitis C virus, the cause of death of patients in the study (22).

Regarding the outcomes evaluated by the researchers, liver function was the most estimated parameter, being present in 25 articles. In this regard, liver damage markers and proteins produced by this organ were evaluated. The reduction of inflammatory parameters was searched in 11 of the selected articles. Dysbiosis, on the other hand, was assessed in 10 studies, followed by intestinal permeability (6 papers). Metabolism alterations such as lipid profile and insulin resistance were evaluated in 6 studies. Finally, symptoms and/or exacerbations of hepatic encephalopathy were assessed to a lesser extent in only 5 articles.

Hepatic diseases. The volunteers who comprise the study groups of the present literature review often had some liver disease. Only two studies brought healthy volunteers to carry out their methodology (16,17).

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a common hepatic disease around the world, characterized by fat in the liver tissue, necrosis, and increased inflammatory factors; on biochemical tests, there is a marked increase in liver enzymes. It is important to emphasize that there is no well-defined treatment for this pathology, and only lifestyle changes are indicated to reduce the percentage of body fat (5).

Still, other common hepatic pathologies are Alcoholic Hepatitis (AH) and Alcoholic Liver Cirrhosis (ALC). Such pathologies are caused, among other complex factors, by the interaction between alcohol metabolites, oxidants, and inflammatory species. Inflammation usually stems from microbial uncontrollability in the intestine. It happens due to the ability of alcohol to interfere with the intestinal barrier, promoting the translocation of pathogenic bacteria, mainly Gram-negative ones, to the hepatic portal circulation, culminating in the activation of defense cells in the liver through endotoxins, such as lipopolysaccharide (LPS), and, consequently, in liver fibrosis (1,18).

These conditions can lead to the so-called Hepatic Encephalopathy (HE), caused by the accumulation of nitrogenous substances (ammonia) resulting from the breakdown of proteins in the intestine by bacteria when the liver is unable to transform it into urea to be excreted in the urine, and this ends up crossing the blood-brain barrier and reaching the central nervous system. In addition, other substances produced by intestinal microorganisms, such as mercaptans, can lead to a worsening of the case through synergism with ammonia. In mild cases, in the so-called Minimal Hepatic Encephalopathy (MHE), the patient has neurological abnormalities, leading to difficulties in carrying out simple everyday tasks. This condition affects 30% to 84% of patients with liver cirrhosis (19).

Mechanisms of action of probiotics. It is well known that intestinal dysbiosis, an imbalance between the bacteria that make up the gut microbiota, is closely linked to a large number of diseases, such as diabetes, colorectal cancer, and even Alzheimer's. Therefore, the balance of intestinal microorganisms is one of the primary outcomes studied (10). One of the main actions attributed to probiotics is the promotion of a balanced intestinal microbiota by stimulating the growth of the anaerobic bacteria population and reducing pathogenic microorganisms (30). It is known that the uncontrolled increase of the natural microbiota, called Small Intestine Bacterial Overgrowth (SIBO), leads to peritonitis and other inflammation due to increased intestinal permeability; this occurs through the reduction of the junctions between the epithelial cells, essential for the maintenance of the integrity of the barrier (7,15,20).

The body's normal balance is maintained through the intestinal barrier; when there is a failure in this system, there is bacterial translocation to other organs and greater absorption of pro-inflammatory molecules, such as LPS.

Table 2. Synthesis of the methodology of the works of this literature review, as well as the main conclusions obtained by the authors. In the studies that opted for the use of more than one species of probiotic, all were administered together to the volunteers.

Reference	Microorganism	Experimental Design	Results
Han et al., 2015 (1)	<i>Lactobacillus subtilis</i> and <i>Streptococcus faecium</i>	Group 01: 60 patients with AH, treated with 500 mg of probiotics three times a day for a week; Group 02: 57 patients with AH, with administration of placebo three times a day, for a week;	In the treated and placebo groups, there was a decrease in ALT, AST, γ GT, TB, and PT levels, with no significant difference between them. There were no changes in the levels of protein and cholesterol. There was a decrease in the levels of LPS in the treated group, as well as TNF- α and pathogenic bacteria.
Aller et al., 2011 (5)	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>	Group 01: 14 patients with NAFLD, treated with 500 million probiotics once a day for 3 months; Group 02: 14 patients with NAFLD, with administration of placebo (120 mg of starch) once a day for 3 months;	In the treated group, there was a decrease in ALT, AST and γ GT levels. There were no changes in the inflammatory levels in either group (TNF- α and IL-6).
Vajro et al., 2011 (6)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG	Group 01: Obese pediatric patients with liver abnormalities, treated with 12 billion CFU of probiotics once daily for 8 weeks; Group 02: Obese children with liver abnormalities treated with placebo once a day for 8 weeks;	There was an improvement in ALT values in the treated group and in SIBO progression.
Mohamad Nor et al., 2021 (7)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> BCMC 12,130 (107 mg), <i>L. casei</i> subsp <i>L. lactis</i> BCMC 12,451 (107 mg), <i>Bifidobacterium bifidum</i> BCMC 02290 (107 mg), <i>B. infantis</i> BCMC 02129 (107 mg) and <i>B. longum</i> BCMC 02120 (107 mg)	Group 01: 17 NAFLD patients treated with 30 billion CFU of probiotics twice a day for six months; Group 02: 22 NAFLD patients treated with placebo twice a day for six months;	There were no statistical differences between the treated and control groups regarding AST, ALT, γ GT, fibrosis, and steatosis levels. However, the treated group was protected from the increased intestinal permeability observed in the control group.
Pereg et al., 2011 (8)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i>	Group 01: 20 patients with CLC, treated with 2×10^{10} CFU of probiotics once a day for six months; Group 02: 15 patients with CLC, treated with placebo (non-fermentable wheat-based fibers) once a day for six months;	Between groups, there was no significant difference in plasma albumin, ALT, AST, bilirubin, creatinine, ammonia, and TP levels.
Elhawari and Emad, 2011 (9)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Group 01: 100 HC patients treated with 100 million active probiotics three times a day for 2 weeks; Group 02: 48 healthy patients who did not receive anything;	There were no significant differences in serum bilirubin, ALT, and TP values. However, there was an improvement in HE parameters in the treated group.
Higashikawa et al., 2020(10)	<i>Lactobacillus plantarum</i> SN13T	Group 01: 11 patients with a slight increase in liver enzymes, treated with $1,2 \times 10^{11}$ of live probiotics once a day for 16 weeks; Group 02: 10 patients with a slight increase in liver enzymes, treated with $1,2 \times 10^{11}$ heat-killed probiotics once a day for 16 weeks;	There was a decrease in AST, ALT, and inflammatory parameters (TNF- α) in both groups and a beneficial modulation of the gut microbiota. There was no alteration of γ GT.
Caiet al., 2020 (11)	Bifid Triple Viable: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> and <i>Enterococcus</i>	Group 01: 70 patients with NAFLD, treated with 1 g of probiotics twice a day, for 3 months + diets and physical exercises; Group 02: 70 patients with NAFLD, treated with diets and physical exercises for 3 months;	The group treated with probiotics had an improvement in the parameters of ALT, AST, γ GT, as well as improvement in intestinal dysbiosis, lipid levels, NAFLD and insulin resistance profile. No significant changes in TB.

Reference	Microorganism	Experimental Design	Results
Xiong et al., 2021 (15)	Yakult (<i>L. casei</i> Shirota)	<p>Group 01: 106 patients undergoing pharmacological treatment for tuberculosis, treated with 1 x 10¹⁰ CFU of probiotics once a day for 2 months;</p> <p>Group 02: 114 patients undergoing pharmacological treatment for tuberculosis, treated with 1 x 10¹⁰ CFU of probiotics twice a day for 2 months;</p> <p>Group 03: 105 patients undergoing pharmacological treatment against tuberculosis, without taking any probiotics or placebo;</p>	There was an improvement in AST and TB values, as well as a decrease in inflammatory LPS and improvement in the intestinal microbiota. However, there were no differences between the groups regarding ALT, γGT and cases of hepatic encephalopathy.
Abd-Alwahab, and Fahad, 2018 (16)	Kefir (<i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. casei</i> , <i>Streptococcus cremoris</i>), <i>Streptococcus lacti</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Saccharomyces turicensis</i> , and <i>Pichia fermentans</i>	<p>Group 01: 25 healthy volunteers who received 200 mL of tap water once a day for 21 days;</p> <p>Group 02: 50 healthy volunteers, who received 200 mL of kefir fermented drink 5% (25 volunteers) and 7,5% (25 volunteers) once a day for 21 days;</p>	The probiotic-treated group showed improvement in the lipid profile. There were no differences in AST and ALT values between groups.
Cox et al., 2014 (17)	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BI-04 (2,0 x 10 ⁹ CFU), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (5 x 10 ⁹ UFC) NCFM and <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BI-07 (5 x 10 ⁹ CFU)	<p>Group 01: 41 healthy volunteers who received probiotics once a day for 5 months;</p> <p>Group 02: 45 healthy volunteers who received placebo once a day for 5 months;</p>	There was no significant difference between groups regarding liver function parameters (ALT, AST, ALP, and TB)
Koga et al., 2013 (18)	Y400: <i>Lactobacillus casei</i> Shirota YIT 9029	<p>Group 01: 18 patients with compensated ALC treated with 40 billion CFU of probiotics twice a day for two weeks;</p> <p>Group 02: 19 patients with compensated ALC, with the administration of placebo (lactic acid) twice a day for two weeks;</p>	Both groups had no changes in ALT, AST, γGT, TB and ferritin levels. However, the treated group had a higher level of liver proteins (transthyretin). Furthermore, there was improvement in inflammatory parameters (CRP) and intestinal dysbiosis.
Ziada et al., 2013 (19)	<i>L. acidophilus</i>	<p>Group 01: 24 patients with cirrhosis and MHE, treated with 30–60 mL of lactulose once a day for 1 month;</p> <p>Group 02: 26 patients with cirrhosis and MHE, treated with 1x10⁶ of probiotics three times a day for 1 month;</p> <p>Group 03: 25 patients with cirrhosis and MHE as a control group;</p>	In the group treated with probiotics and lactulose, there was an 80% decrease in the probability of developing evident HE, with improvement in psychomotor tests and a reduction in ammonia and glutamine levels, due to the change in the intestinal microbiota. However, the probiotics group had better tolerability and treatment adherence.
Kwak et al., 2014 (20)	<i>Bifidobacterium lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>B. bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP), and <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP)	<p>Group 01: 25 patients with CLD, treated with 5 x 10⁹ viable cells of probiotics twice a day for four weeks;</p> <p>Group 02: 25 patients with CLD, treated with placebo twice a day for four weeks;</p>	In the treated group, there was an improvement in the SIBO. There was no difference between the groups in terms of improvement in intestinal permeability, nor in the values of AST, ALT, TB, TP.
Grat et al., 2017 (21); and Grat et al., 2020 (22)	ProBacti 4 Enteric: <i>Lactococcus lactis</i> PB411 (50,0%), <i>L. casei</i> PB121 (25,0%), <i>Lactobacillus acidophilus</i> PB111 (12,5%), and <i>Bifidobacterium bifidum</i> PB211	<p>Group 01: 26 patients with pre-transplant HC, treated with 3 x 10⁹ CFU of probiotics once a day from two to ten weeks;</p> <p>Group 02: 29 patients with pre-transplantation HC, treated with placebo once a day for two to ten weeks;</p>	<p>In the treated group, there was a reduction in bilirubin levels, AST, and ALT, as well as an improvement in dysbiosis and postoperative infection rates. There was no difference in labor, hospitalization, or time of antimicrobial use.</p> <p>After a 5-year follow-up of patients, it was noted that prolonged administration of probiotics prior to liver transplantation has a negative effect on long-term allograft function.</p>

Reference	Microorganism	Experimental Design	Results
Lunia et al., 2014 (23)	<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i>	Group 01: 86 HC patients treated with 100 billion CFU of probiotics three times a day for 3 months; Group 02: 74 HC patients who did not receive anything;	There was a decrease in HE occurrence in the probiotic-treated group and in SIBO and ammonia levels.
Asemi et al., 2015 (24)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10 ⁹ UFC), <i>L. casei</i> (7×10 ⁹ UFC), <i>L. rhamnosus</i> (1,5×10 ⁹ UFC), <i>L. bulgaricus</i> (2×10 ⁸ UFC), <i>Bifidobacterium breve</i> (2×10 ¹⁰ UFC), <i>B. longum</i> (7×10 ⁹ UFC), <i>Streptococcus thermophilus</i> (1,5×10 ⁹ CFU)	Group 01: 28 patients with DM2, treated with probiotics once a day for 8 weeks; Group 02: 30 patients with DM2, treated with placebo once a day for 8 weeks;	In the treated group, there was an increase in calcium levels and a reduction in ALT. There was no change in other parameters of ions, TB, ALP, and AST.
Duseja et al., 2019 (25)	IVOMIXX, VISBIOME and DESIMONE: <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>B. infantis</i> DSM 24737, <i>B. breve</i> DSM 24732, and <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731	Group 01: 17 patients with NAFLD, treated with 675 billion CFU of probiotics once a day for 12 months + physical exercises; Group 02: 13 patients with NAFLD, treated with placebo (microcrystalline cellulose) once a day for 12 months + physical exercises;	The treated group had improvement in liver histology, as well as ALT levels and inflammatory markers (TNF- α , IL-1 β , IL-6). There was no difference in terms of insulin resistance.
Firouzi et al., 2015 (26)	Hexbio: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> and <i>B. infantis</i>	Group 01: 48 patients with DM2, treated with 6×10 ¹⁰ CFU of probiotics once a day for 12 weeks; Group 02: 53 patients with DM2, treated with placebo once a day for 12 weeks;	There were no significant differences in ALP, AST, ALT, TB, and albumin values, only a reduction in total proteins.
Horvath et al., 2016 (27)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W52, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>Lactococcus lactis</i> W19 and <i>L. lactis</i> W5	Group 01: 44 patients with HC, treated with 15×10 ⁹ of CFU of probiotics once a day for 6 months; Group 02: 36 patients with HC, treated with placebo once a day for 6 months;	There was an increase in resting neutrophil bursts in the treated group compared to the control group. However, there were no differences in neutrophil phagocytosis, endotoxin load, intestinal permeability, or inflammatory markers. The liver function had a slight improvement in the treated group.
Li et al., 2021 (28)	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Group 01: 46 patients with ALD, treated with placebo once a day for 2 months; Group 02: 58 patients with ALD, treated with 10 billion probiotics once a day for 2 months; Group 03: 54 patients with ALD, treated with 10 billion probiotics twice a day for 2 months; Group 04: 20 healthy patients who received no treatment;	There was a decrease in ALT, AST, TB, γ GT levels, and lipid profile in the groups treated with probiotics. Furthermore, there was an improvement in the microbiota, intestinal permeability, and anti-inflammatory factors (IL-10).
Liu et al., 2015 (29)	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium longum</i>	Group 01: 66 patients with CC, treated with 2,6×10 ¹⁴ of CFU of probiotics once daily for 16 days (6 preoperative days and 10 postoperative days); Group 02: 68 patients with CC, treated with placebo (maltodextrin) once a day for 16 days (6 days preoperatively and 10 days postoperatively);	There was a decrease in ALT, AST, and plasma endotoxin levels in the treated group. In addition, there was an improvement in intestinal permeability and in the levels of postoperative infection.
Monem, 2017 (30)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Group 01: 15 patients with NASH, treated with 2 billion probiotics three times a day for 1 month; Group 02: 15 patients with NASH who received nothing;	ALT and AST levels decreased in the treated group. There was no change in the parameters of albumin, serum bilirubin, and proteins.

Reference	Microorganism	Experimental Design	Results
Rodrigo et al., 2021 (31)	Bio-Kult 14: <i>Bacillus subtilis</i> PXN 21, <i>B. bifidum</i> PXN 23, <i>B. breve</i> PXN 25, <i>B. infantis</i> PXN 27, <i>B. longum</i> PXN 30, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35, <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> PXN 39, <i>L. casei</i> PXN 37, <i>L. plantarum</i> PXN 47, <i>L. rhamnosus</i> PXN 54, <i>L. helveticus</i> PXN 45, <i>L. salivarius</i> PXN 57, <i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> PXN 63, <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66	Group 01: 43 pediatric patients with NAFLD/NASH, treated with one (under 12 years old) or two capsules (over 12 years old) containing 2x10 ⁹ CFU of probiotics once a day + diet and physical exercises for 6 months; Group 02: 41 pediatric patients with NAFLD/NASH, treated with one or two capsules containing placebo (microcrystalline cellulose) once a day + diet and physical exercises for 6 months;	Compared to the control group, there was no improvement in AST, ALT, and ALP levels, as well as in the lipid profile and insulin resistance in the treated group. There was improvement only in liver fat levels.
Yoshihisa et al., 2012 (32)	<i>Lactobacillus brevis</i> SBC8803	Group 01: 22 patients with increased γ GT, treated with 3,3 x 10 ⁹ CFU of probiotics twelve times a day for 8 weeks; Group 02: 23 patients with increased γ GT, treated with placebo twelve times a day for 8 weeks;	There was an improvement in γ GT levels after 4 weeks of treatment. Still, there was no significant difference in ALT, AST, and γ GT levels after 8 weeks of treatment.
Dhiman et al., 2014 (33)	<i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>B. infantis</i> DSM 24737, <i>B. breve</i> DSM 24732, and <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731	Group 01: 16 patients with HC who recently recovered from an episode of HE, treated with 9x10 ¹¹ CFU of probiotics once a day for 6 months; Group 02: 13 patients with HC who recently recovered from an episode of HE, treated with placebo (corn flour) once a day for 6 months;	Patients in the treated group were less likely to be hospitalized due to HE episodes, decreased inflammatory factors (TNF- α , IL1 β , and IL6), and improved liver function. There were no significant changes in ammonia levels between both groups.
Macnaughtan et al., 2020 (34)	Yakult Europe: <i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Group 01: 33 patients with stable HC, who received 6,5 x 10 ⁹ CFU of probiotics three times a day for 6 months; Group 02: 35 patients with stable HC, who received placebo three times a day for 6 months;	There was an improvement in neutrophil activity in patients with a previous low in the treated group and a decrease in some inflammatory cytokines. There was no difference in the rate of hospitalization, decompensation, or infection between the groups and in liver function parameters, intestinal permeability, and endotoxins.

AH: ALCOHOLIC HEPATITIS; ALD: ALCOHOLIC LIVER DISEASE; ALP: ALKALINE PHOSPHATASE; ALT: ALANINE AMINOTRANSFERASE; AST: ASPARTATE AMINOTRANSFERASE; CLD: CHRONIC LIVER DISEASE; CRP: C-REACTIVE PROTEIN; CFU: COLONY FORMING UNIT; DM: DIABETES MELLITUS; HC: HEPATIC CIRRHOSIS; HE: HEPATIC ENCEPHALOPATHY; IL: INTERLEUKIN; LPS: LIPOPOLYSACCHARIDE; MHE: MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY; NAFLD: NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE; NASH: NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS; PT: PROTHROMBIN; TB: TOTAL BILIRUBIN; TNF-A: TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA; SIBO: SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH; γ GT: GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE TIME;

The endotoxemia caused by this condition is especially apparent in the liver, as it receives blood directly from the intestine. Although the liver has processes to detoxify itself, the same does not occur in patients with pre-existing liver problems, culminating in several liver pathologies due to the accumulation of pro-inflammatory molecules that damage hepatocytes and can lead to organ dysfunction, fibrosis (31), triggering or aggravating pre-existing conditions, such as cholestasis. Other pathologies associated with bacterial translocation are hepatic encephalopathy, steatosis, hepatic fibrosis, and hepatorenal syndrome (7,15,20).

Some studies in this review demonstrated the ability of *Lactobacilli* to restore the amount of *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, and *Bacterioides fragilis*, as well as to reduce levels of Enterobacteriaceae, which are harmful when in imbalance (18). Furthermore, increased levels of *Bacterioides* species are known to positively affect the gastrointestinal tract (21). Kwak et al. (2014) managed to reverse SIBO in treated patients by decreasing hydrogen-producing bacteria (20). As a result, there was a decrease in urease-producing bacteria, such as *Klebsiella* and *Proteus* species, culminating in lower production and absorption of ammonia, which is toxic to the brain. In addition,

the ability of probiotics to decrease inflammation and oxidative stress in hepatocytes by improving ammonia clearance is noted (8,19).

Concerning intestinal permeability, the probable cause of its decrease in the presence of probiotics is the ability these microorganisms have to increase the viability of the intestinal epithelium through essential nutrients for the viability of these cells (19). Literature data states that supplementation with commensal bacteria, such as *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Streptococcus*, can assist intestinal permeability and decrease bacterial translocation. It can be observed in the study carried out by Xiong et al. (2021), who demonstrated the ability of supplementation with *L. casei* to decrease Gram-negative Bacteroidetes species with a role in LPS synthesis and improve intestinal permeability. In addition, there was an increase in the number of beneficial bacteria in the intestines of treated patients (15).

LPS molecules, which are harmful to the body, have different ways of harming the liver. They can reduce the production of bile acid transporters, culminating in their intracellular accumulation in hepatocytes and, consequently, cell death and necrosis. In addition, LPS is responsible for increasing hepatic oxidative stress, as it induces the production of enzymes that produce reactive oxygen species (ROS), such as CYP2E1 (15).

Furthermore, supplementation with probiotics has effects on liver function. Generally, liver health is characterized by simple biochemical tests that quantify liver enzymes such as ALT, AST, ALP, and γ GT. As an example, it can be mentioned that the increase in ALP and total bilirubin is linked to liver damage, such as cholestasis (15); still, elevated ALT is a marker of hepatocyte damage (24). Currently, more attention has been given to quantifying γ GT, a molecule in hepatocytes and bile cells, which is a biomarker of alcohol-induced liver damage. Its increase is associated with damage from oxidant species, a risk factor for cardiovascular disease, diabetes, and non-alcoholic steatohepatitis (32). The decrease in these parameters, usually exacerbated in liver pathologies, is a positive factor in treating patients.

Some studies in the present review presented the improvement of enzymatic parameters with ingesting probiotics, such as *Lactobacilli*. As an

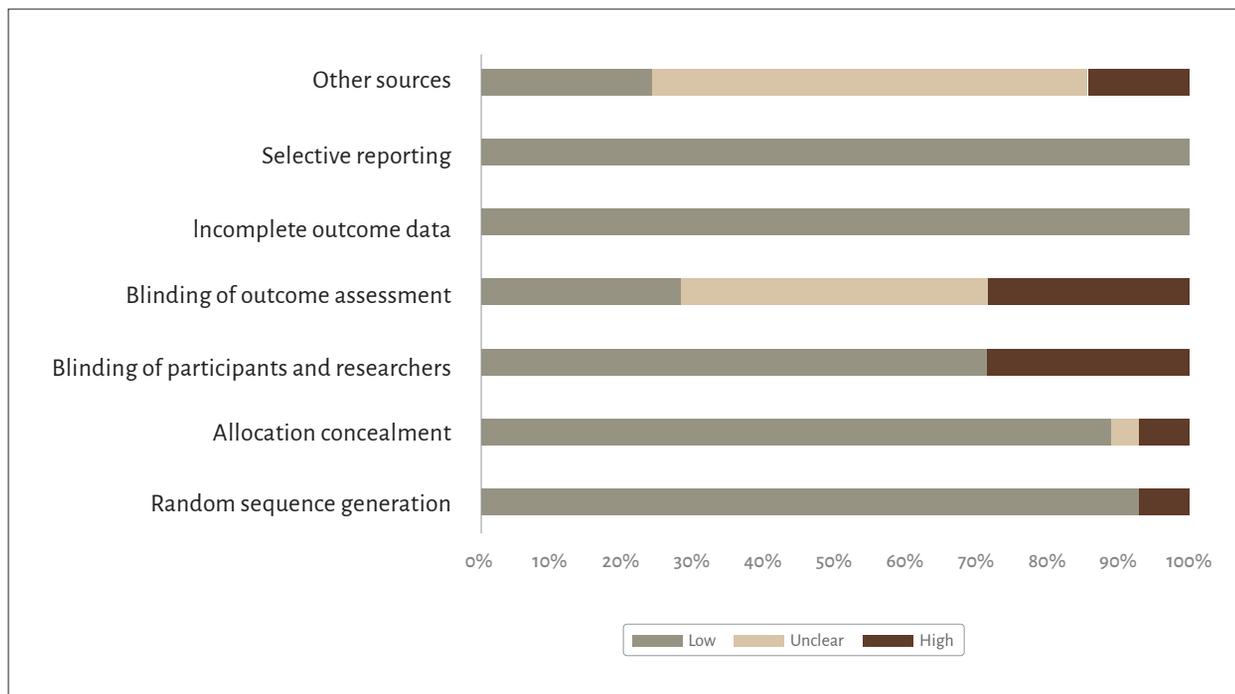
example, the work conducted by Aller et al. (2011) can be cited. There was a decrease in ALT enzymes (67,7 IU/L before treatment and 60,4 IU/L after treatment), AST (41,3 IU/L before treatment and 35.6 IU/L after treatment), and γ GT (118,2 IU/L before treatment and 107,7 IU/L after treatment) (5). Vajro et al. (2011) found a substantial decrease in ALT levels (70,3 IU/L before treatment and 40.1 IU/L after treatment) (6). The data obtained by Cai et al. (2020) demonstrate a reduction in ALT (76,38 IU/L before treatment versus 34,18 IU/L after treatment), AST (57,23 IU/L before treatment; 32,49 IU/L after treatment), and γ GT (30,95 IU/L before treatment; 15,17 IU/L after treatment) (11).

Another way of measuring the outcome of treatment against liver diseases is by quantifying proteins produced by the liver. The increase in production indicates good organ functioning, maintaining usual functions, and being important indicators of nutritional parameters. Among them, transthyretin, an important nutritional factor linked to the metabolism of iron, thyroxine, and retinol, synthesized by hepatocytes, can be mentioned. In addition, other proteins synthesized by the liver are albumin and transferrin (18).

Koga et al. (2013) demonstrated the capacity of consumed probiotics to promote the production of proteins by liver cells; this leads to an improvement in the osmotic pressure of the blood, as well as aiding in the transport of small molecules throughout the body (18).

In some studies, probiotics' consumption reduced inflammatory cytokines' expression. Information from the literature affirms that this occurs through altering the signaling of such communication molecules (25). This decrease in the exposure of liver cells to inflammatory mediators, endotoxins, and oxidative stress leads to an improvement in liver function, as observed in many of the studies presented here (9). Among the inflammatory parameters studied, TNF- α stands out for its role in insulin resistance and the production of oxidant factors, as well as in NAFLD and SHNA; when its levels are high, there is an increase in the severity of these diseases (10,30). Because it is important, it is generally targeted in treating cirrhosis using Infliximab (1). Still, other important cytokines have their production minimized by treatment with probiotics, such as Interleukin 1, 6, and 8 (18).

Figure 4. Graphically representation of risk of bias.



Another outcome observed in some studies was the improvement in the lipid profile of patients treated with probiotics. The translocation of pathogenic bacterial molecules can affect the metabolism of lipids and glucose and interfere with insulin resistance, increasing it. *Lactobacilli* intervene positively in these cases, as their metabolites can inhibit enzymes involved in the production of lipids, such as cholesterol synthetase, in addition to decreasing intestinal absorption of cholesterol. Finally, it is known that beneficial bacteria can also increase the excretion of cholesterol from bile salts in the feces (11), and lowering intestinal pH may increase cholesterol precipitation (16).

Five studies of the present bibliographic review studied such parameters of lipid metabolism. Three of them found significant improvement (11,16,28). In contrast, two others did not observe statistical differences in the improvement of the lipid profile between the probiotic-treated group and the control group (1,31).

Adverse effects. In all studies of the present literature review, no serious adverse effects were observed, proving the safety of these probiotics,

even over long periods of treatment (19). It is even more interesting when it is observed that some drugs used in cases of liver dysfunction, such as lactulose, are commonly associated with constant adverse effects, such as flatulence, diarrhea, nausea, and abdominal pain (19,23).

Limitations. Although the results obtained by the studies of this review have been promising in several aspects in improving liver function in sick individuals, it should be noted that the methodological procedure of each of the authors was very different from each other.

The main variations observed were in the species of *Lactobacilli* used and their association with other microorganisms, in addition to the amount used and the chosen dosage regimen, making the comparison of results difficult and the impossibility of reaching definitive conclusions about the use of probiotics in liver diseases.

Another point that makes the comparison between the methodologies of the studies complex is the way of expressing the amount of probiotics administered. Most studies chose to define the amount in CFU (6,8,15,17,18,21-27,29,31-34). Some works have provided such information in

milligrams (1), grams (11), and milliliters (16). Only one of them had both forms of identification (7). Finally, some authors brought only the numerical quantity without a descriptive term (5,9,10,19,28,30). One study highlighted the number of microorganisms associated with the term “viable cells” (20).

Another crucial point of wide variation across studies was the duration of probiotic treatment. Some authors obtained results after a few weeks of ingestion of microorganisms, while others followed their patients for a year.

Therefore, the presented information here should not be generalized to other types of formulations containing different types, amounts, and associations of probiotics and other manufacturing processes of the consumed products.

Risk of bias. The result of the risk of bias analysis, carried out using the Cochrane Risk of Bias Tool, is shown in Figure 4. It is noted that the blinding of participants, researchers, and the outcome evaluation were the points with the highest number of high risks of bias. Regarding other sources of bias, because it is a broad topic, uncertainty appeared in a large percentage, mostly due to the low number of study participants.

CONCLUSION

The clinical studies obtained in this literature review corroborated that the consumption of probiotics containing *Lactobacilli*, isolated or in association with other symbiotic microorganisms, improves liver function parameters in patients with pathologies of this organ, as well as other factors related to the quality of life. Little difference was seen in healthy volunteers who received probiotics compared to the placebo group. Furthermore, they were well tolerated by the vast

majority of patients, with few adverse effects, which, when observed, were light and tolerable. It makes probiotics containing *Lactobacillus* species a natural alternative for treating patients with liver disorders, improving the quality of life, even in long-term treatments.

The mechanisms associated with *Lactobacilli* that help to explain their action are diverse, including improvement of intestinal dysbiosis, promoting balance between microbiota species, decreased permeability of the intestine, and, consequently, bacterial translocation through cell membrane stability. In addition, there was a reduction in the inflammatory response profiles, with a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines.

Although the data found in this review are promising, more studies are needed with well-established, double-blind methodologies, with a greater range of studied population, to clarify the real benefits in the liver function of using probiotics with *Lactobacilli* species.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interests involved in this work.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq), Higher Education Personnel Improvement Coordination (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES), Federal District Research Support Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Distrito Federal - FAP-DF) and University of Brasília (UnB), for their financial support.

REFERÊNCIAS

1. Han SH, Suk KT, Kim DJ, Kim MY, Baik SK, Kim YD, Cheon GJ, Choi DH, Ham YL, Shin DH, Kim EJ. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(11):1300-1306. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000458
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abdollahpour I, Abdulkader RS, Abebe Z, Abera SF, Abil OZ, Abraha HN, Abu-Raddad LJ, Abu-Rmeileh NME, Accrombessi MMK, Acharya A, Acharya P, Ackerman IN, Adamu AA, Adebayo OM, Adekanmbi V, Adetokunboh OO, Adib MG, Adsuar JC, Afanvi KA, Afarideh M, Afshin A, Agarwal G, Agesa KM, Aggarwal R, Aghayan SA, Agrawal S, Ahmadi A, Ahmadi M, Ahmadieh M, Ahmed MB, Aichour AN, Aichour I, Aichour MTE, Akinyemiju T, Akseer N, Al-Aly Z, Al-Eyadhy A, Al-Mekhlafi HM, Al-Raddadi RM, Alahdab F, Alam K, Alam T, Alashi A, Alavian SM, Alene KA, Alijanzadeh M, Alizadeh-Navaei R, Aljunid SM, Alkerwi A, Alla F, Allebeck P, Alouani MML, Altirkawi K, Alvis-Guzman N, Amare AT, Aminde LN, Ammar W, Amoako YA, Anber NH, Andrei CL, Androudi S, Animum MD, Anjomshoa M, Ansha MG, Antonio CAT, Anwari P, Arabloo J, Arauz A, Aremu O, Ariani F, Armoon B, Årnlov J, Arora A, Artaman A, Aryal KK, Asayesh H, Asghar RJ, Ataro Z, Atre SR, Ausloos M, Avila-Burgos L, Avokpaho EFGA, Awasthi A, Quintanilla BPA, Ayer R, Azzopardi PS, Babazadeh A, Badali H, Badawi A, Bali AG, Ballesteros KE, Ballew SH, Banach M, Banoub JAM, Banstola A, Barac A, Barboza MA, Barker-Collo SL, Bärnighausen TW, Barrero LH, Baune BT, Bazargan-Hejazi S, Bedi N, Beghi E, Behzadifar M, Behzadifar M, Béjot Y, Belachew AB, Belay YA, Bell ML, Bello AK, Bensenor IM, Bernabe E, Bernstein RS, Beuran M, Beyranvand T, Bhala N, Bhattarai S, Bhaumik S, Bhutta ZA, Biadgo B, Bijani A, Bikbov B, Bilano V, Bililign N, Sayeed MSB, Bisanzio D, Blacker BF, Blyth FM, Bou-Orm IR, Boufous S, Bourne R, Brady OJ, Brainin M, Brant LC, Brazinova A, Breitborde NJK, Brenner H, Briant PS, Briggs AM, Briko AN, Britton G, Brugha T, Buchbinder R, Busse R, Butt ZA, Cahuana-Hurtado L, Cano J, Cárdenas R, Carrero JJ, Carter A, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Rivas JC, Castro F, Catalá-López F, Cercy KM, Cerin E, Chaiah Y, Chang AR, Chang H-I, Chang J-C, Charlson FJ, Chattopadhyay A, Chattu VK, Chaturvedi P, Chiang PP-C, Chin KL, Chittheer A, Choi J-YJ, Chowdhury R, Christensen H, Christopher DJ, Cicuttini FM, Ciobanu LG, Cirillo M, Claro RM, Collado-Mateo D, Cooper C, Coresh J, Cortesi PA, Cortinovis M, Costa M, Cousin E, Criqui MH, Cromwell EA, Cross M, Crump JA, Dadi AK, Dandona L, Dandona R, Dargan PI, Daryani A, Gupta R, Neves J, Dasa TT, Davey G, Davis AC, Davitioiu DV, Courten B, Hoz FP, Leo D, Neve J-W, Degefa MG, Degenhardt L, Deiparine S, Dellavalle RP, Demoz GT, Deribe K, Derveniz N, Jarlais DC, Dessie GA, Dey S, Dharmaratne SD, Dinberu MT, Dirac MA, Djalalinia S, Doan L, Dokova K, Doku DT, Dorsey ER, Doyle KE, 1 Driscoll TR, Dubey M, Dubljanin E, Duken EE, Duncan BB, Duraes AR, Ebrahimi E, Ebrahimpour S, Echko MM, Edvardsson D, Effiong A, Ehrlich JA, Bcheraoui C, Zaki MS, El-Khatib Z, Elkout Z, Elyazar IRF, Enayati A, Aman Esteghamati AY, Er B, Erskine HE, Eshrati B, Eskandarieh S, Esteghamati A, Esteghamati S, Fakhim H, Omrani VF, Faramarzi M, Fareed M, Farhadi F, Farid TA, Farinha CSES, Farioli A, Faro A, Farvid MS, Farzadfar F, Feigin VL, Fentahun N, Fereshtehnejad S-M, Fernandes E, Fernandes JC, Ferrari AJ, Feyissa GT, Filip I, Fischer F, Fitzmaurice C, Foigt NA, Foreman KA, Fox J, Frank TD, Fukumoto T, Fullman N, Fürst T, Furtado JM, Futran ND, Gall S, Ganji M, Gankpe FG, Garcia-Basteiro AL, Gardner WM, Gebre AK, Gebremedhin AT, Gebremichael TG, Gelano TF, Geleijnse JM, Genova-Maleras R, Geramo YCD, Gething PW, Gezae KE, Ghadiri K, Falavarjani KG, Ghasemi-Kasman M, Ghimire M, Ghosh R, Ghoshal AG, Giampaoli S, Gill PS, Gill TK, Ginawi IA, Giussani G, Gnedovskaya EV, Goldberg EM, Goli S, Gómez-Dantés H, Gona PN, Gopalani SV, Gorman TM, Goulart AC, Goulart BNG, Grada A, Grams ME, Grosso G, Gughani HC, Guo Y, Gupta PC, Gupta R, Gupta R, Gupta T, Gyawali B, Haagsma JA, Hachinski V, Hafezi-Nejad N, Bidgoli HH, Hagos TB, Hailu GB, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Hamadeh RR, Hamidi S, Handal AJ, Hankey GJ, Hao Y, Harb HL, Harikrishnan S, Haro SM, Hasan M, Hassankhani H, Hassen HY, Havmoeller R, Hawley CN, Hay RJ, Hay SI, Hedayatizadeh-Omran A, Heibati B, Hendrie D, Henok D, Herteliu C, Heydarpour S, Hibstu DT, Hoang HT, Hoek HW, Hoffman HJ, Hole MK, Rad EH, Hoogar P, Hosgood HD, Hosseini SM, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Hotez PJ, Hoy DJ, Hsairi M, Htet AS, Hu G, Huang JJ, Huynh CK, Iburg KM, Ikeda CT, Ileanu B, Ilesanmi OS, Iqbal U, Irvani SSN, Irvine CMS, Islam SMS, Islami F, Jacobsen KH, Jahangiry L, Jahanmehrn N, Jain SK, Jakovljevic M, Javanbakht M,

Jayatilleke AU, Jeemon P, Jha RP, Jha V, Ji JS, Johnson CO, Jonas JB, Jozwiak JJ, Jungari SB, Jürisson M, Kabir Z, Kadel R, Kahsay A, Kalani R, Kanchan T, Karami M, Matin BK, Karch A, Karema A, Karimi N, Karimi SM, Kasaeian A, Kassa DH, Kassa GM, Kassa TD, Kassebaum NT, Katikireddi SV, Kawakami N, Karyani AK, Keighobadi MM, Keiyoro PN, Kemmer L, Kemp GR, Kengne AP, Keren A, Khader YS, Khafaei B, Khafaie MA, Khajavi A, Khalil IA, Khan EA, Khan MS, Khan MA, Khang Y-H, Khazaei M, Khoja AT, Khosravi A, Khosravi MH, Al Kiadaliri AA, Kiirithio DN, Kim C-I, Kim D, Kim P, Kim Y-E, Kim WJ, Kimokoti RW, Kinfu Y, Kisa A, Kissimova-Skarbek K, Kivimäki M, Knudsen AKS, Kocarnik JM, Kochhar S, Kokubo Y, Kolola T, Kopec JA, Kosen S, Kotsakis GA, Koul PA, Koyanagi A, Kravchenko MA, Krishan K, Krohn KJ, Defo BK, Bicer BK, Kumar GA, Kumar M, Kyu HH, Lad DP, Lad SD, Lafranchi A, Laloo R, Lallukka T, Lami FH, Lansingh VC, Latifi A, Lau KM-M, Lazarus JV, Leasher JL, Ledesma JR, Lee PH, Leigh J, Leung J, Levi M, Lewycka S, Li S, Li Y, Liao Y, Liben ML, Lim L-L, Lim SS, Liu S, Lodha R, Looker KJ, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Low N, Lozano R, Lucas TCD, Lucchesi LR, Lunevicius R, Lyons RA, Ma S, Macarayan ERK, Mackay MT, Madotto F, Razek HMA, Razek MMA, Maghavani DP, Mahotra NB, Mai HT, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mamun AA, Manda AL, Manguerra H, Manhertz T, Mansournia MA, Mantovani LG, Mapoma CC, Maravilla JC, Marcenes W, Marks A, Martins-Melo FR, Martopullo I, März W, Marzan MB, Mashamba-Thompson TF, Massenburg BB, Mathur MR, Matsushita K, Maulik PK, Mazidi M, McAlinden C, McGrath JJ, McKee M, Mehndiratta MM, Mehrotra R, Mehta KM, Mehta V, Mejia-Rodriguez F, Mekonen T, Melese A, Melku M, Meltzer M, Memiah PTN, Memish ZA, Mendoza W, Mengistu DT, Mengistu G, Mensah GA, Mereta SK, Meretoja A, Meretoja TJ, Mestrovic T, Mezerji NMG, Miazgowski B, Miazgowski T, Milliar AI, Miller TR, Miltz B, Mini GK, Mirarefin M, Mirrakhimov ER, Misganaw AT, Mitchell FB, Mitiku H, Moazen B, Mohajer B, Mohammad KA, Mohammadifard N, Mohammadnia-Afrouzi M, Mohammed MA, Mohammed S, Mohebi F, Moitra M, Mokdad AH, Molokhia M, Monasta L, Moodley Y, Moosazadeh M, Moradi G, Moradi-Lakeh M, Moradinazar M, Moraga P, Morawska L, Velásquez IM, Morgado-da-Costa J, Morrison SD, Moschos MM, Mountjoy-Venning WC, Mousavi SM, Mruts KB, Muche AA, Muchie KF, Mueller UO, Muhammed OS, Mukhopadhyay S, Muller K, Mumford JE, Murhekar M, Musa J, Musa KI, Mustafa G, Nabhan AF, Nagata C, Naghavi M, Naheed A, Nahvijou A, Naik G, Naik N, Najafi F, Naldi L, Nam HS, Nangia V, Nansseu JR, Nascimento BR, Natarajan G, Neamati N, Negoi Y,

Negoi RI, Neupane S, Newton CRJ, Ngunjiri JW, Nguyen AQ, Nguyen HT, Nguyen HLT, Nguyen HT, Nguyen LH, Nguyen M, Nguyen NB, Nguyen SH, Nichols E, Ningrum DNA, Nixon MR, Nolutshungu N, Nomura S, Norheim OF, Noroozi M, Norrving B, Noubiap JJ, Nouri HR, MN Shiadeh, Nowroozi MR, Nsoesie EO, Nyasulu PS, Odell CM, Ofori-Asenso R, Ogbo FA, Oh I-H, Oladimeji O, Olagunju AT, Olagunju TO, Olivares PR, Olsen EE, Olusanya BO, Ong KL, Ong SK, Oren E, Ortiz A, Ota E, Otstavnov SS, Øverland S, Owolabi MO, Mahesh PA, Pacella R, Pakpour AH, Pana A, Panda-Jonas S, Parisi A, Park E-K, Parry CDH, Patel S, Pati S, Patil ST, Patle A, Patton GC, Paturi VR, Paulson KR, Pearce N, Pereira DM, Perico N, Pesudovs K, Pham HQ, Phillips MR, Pigott DM, Pillay JD, Piradov MA, Pirsaeheb M, Pishgar F, Plana-Ripoll O, Plass D, Polinder S, Popova S, Postma MJ, Pourshams A, Poustchi H, Prabhakaran D, Prakash S, Prakash V, Purcell CA, Purwar MB, Qorbani M, Quistberg DA, Radfar A, Rafay A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi K, Rahimi-Movaghar A, Rahimi-Movaghar V, Rahman M, Hifz ur Rahman M, Rahman MA, Ur Rahman S, Rai RK, Rajati F, Ram U, Ranjan P, Ranta A, Rao PC, Rawaf DL, Rawaf S, Reddy KS, Reiner RC, Reinig N, Reitsma MB, Remuzzi G, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei S, Rezaei MS, Ribeiro ALP, Roberts NLS, Robinson SR, Roeber L, Ronfani L, Roshandel G, Rostami A, Roth GA, Roy A, Rubagotti E, Sachdev PS, Sadat N, Saddik B, Sadeghi B, Moghaddam SS, Safari H, Safari Y, Safari-Faramani R, Safdarian M, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahebkar A, Sahraian MA, Sajadi HS, Salam N, Salama JS, Salamati P, Saleem K, Saleem K, Salimi Y, Salomon JA, Salvi SS, Salz I, Samy AM, Sanabria J, Sang Y, Santomauro DF, Santos IS, Santos JV, Milicevic MMS, Sao Jose BP, Sardana M, Sarker AR, Sarrafzadegan N, Sartorius B, Sarvi S, Sathian B, Satpathy M, Sawant AR, Sawhney M, Saxena S, Saylan M, Schaeffner E, Schmidt MI, Schneider IJC, Schöttker B, Schwebel DC, Schwendicke F, Scott JG, Sekerija M, Sepanlou SG, Serván-Mori E, Seyedmousavi E, Shabaninejad H, Shafieesabet A, Shahbazi M, Shaheen AA, Shaikh MA, Shams-Beyranvand M, Shamsi M, Shamsizadeh M, Sharafi H, Sharafi K, Sharif M, Sharif-Alhoseini M, Sharma M, Sharma R, She J, Sheikh A, Shi P, Shibuya K, Shigematsu M, Shiri R, Shirkoobi R, Shishani K, Shieue Y, Shokraneh F, Shoman H, Shrimme MG, Si S, Siabani S, Siddiqi TJ, Sigfusdottir ID, Sigurvinsdottir R, Silva JP, Silveira DGA, Singam NSV, Singh JA, Singh NP, Singh V, Sinha DN, Skiadaresi E, Slepak ELN, Sliwa K, Smith DL, Smith M, Soares Filho AM, Sobaih BH, Sobhani S, Sobngwi E, Soneji SS, Soofi M, Soosaraei M, Sorensen RJD, Soriano JB, Soyiri IN, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Stein DJ, Steiner C, Steiner TJ, Stokes MA, Stovner LJ, Subart ML,

- Sudaryanto A, Sufiyan MB, Sunguya BF, Sur PJ, Sutradhar I, Sykes BL, Sylte DO, Tabarés-Seisdedos R, Tadakamadla SK, Tadesse BT, Tandon N, Tassew SG, Tavakkoli M, Taveira N, Taylor HR, Tehrani-Banihashemi A, Tekalign TG, Tekelemedhin SW, Tekle MG, Temesgen H, Temsah M-H, Temsah O, Terkawi AS, Teweldemedhin M, Thankappan KR, Thomas N, Tilahun B, To QG, Tonelli M, Topor-Madry R, Topouzis F, Torre AE, Tortajada-Girbés M, Touvier M, Tovani-Palone MR, Towbin JA, Tran BX, Tran KB, Troeger CE, Truelsen TC, Tsilimbaris MK, Tsoi D, Car LT, Tuzcu EM, Ukwaja KN, Ullah I, Undurraga EA, Unutzer J, Updike RL, Usman MS, Uthman OA, Vaduganathan A, Vaezi A, Valdez PR, Varughese S, Vasankari TJ, Venketasubramanian N, Villafaina S, Violante FS, Vladimirov SK, Vlassov V, Vollset SE, Vosoughi K, Vujcic IS, Wagnew FS, Waheed F, Waller SG, Wang Y, Wang Y-P, Weiderpass E, Weintraub RG, Weiss DJ, Weldegebreal F, Weldegewergs KG, Werdecker A, West TE, Whiteford HA, Widecka J, Wijeratne T, Wilner LB, Wilson S, Winkler AS, Wiyeh AB, Wiysonge CS, Wolfe CDA, Woolf AD, Wu S, Wu Y-C, Wyper GMA, Xavier D, Xu G, Yadgir S, Yadollahpour A, Jabbari SHY, Yamada T, Yan LL, Yano Y, Yaseri M, Yasin YJ, Yeshaneh A, Yimer EM, Yip P, Yisma E, Yonemoto N, Yoon S-J, Yotebieng M, Younis MZ, Yousefifard M, Yu C, Zadnik V, Zaidi S, Bin Zaman S, Zamani M, Zare Z, Zeleke AJ, Zenebe ZM, Zhang K, Zhao Z, Zhou M, Zodpey S, Zucker I, Vos T, Murray CJL. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization, 2015. 135p.
 5. Aller R, Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, La Fuente B, Gonzalez, J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in non-alcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(9):1090-1095.
 6. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso M, Vallone G, Meli, R. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(6):740-743. DOI: 10.1097/MPG.ob013e31821f9b85
 7. Mohamad Nor MH, Ayob N, Mokhtar NM, Raja Ali RA, Tan GC, Wong Z, Shafiee NH, Wong YP, Mustangin M, Nawawi, KNM. The Effect of Probiotics (MCP® BCMC® Strains) on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2021;13(9):3192. DOI: 10.3390/nu13093192
 8. Pereg D, Kotliroff A, Gadoth N, Hadary R, Lishner M, Kitay-Cohen Y. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study. *Nutrition*. 2011;27(2):177-181. DOI: 10.1016/j.nut.2010.01.006
 9. Elhawari SA, Hamed EF. Probiotics in Early grades of Hepatic Encephalopathy. *Afro-Egyptian J Infectious Endemic Dis*. 2011;1(2):45-52. DOI: 10.21608/aeji.2011.9106
 10. Higashikawa F, Danshiitsoodol N, Kanno K, Ishida R, Tazuma S, Sugiyama M. *Lactobacillus plantarum* SN13T cells improve hepatic dysfunction and fecal microbiota: A randomized pilot study. *Arch Clin Biomed Res*. 2020;4:605-625. DOI: 10.26502/acbr.50170129
 11. Cai GS, Su H, Zhang J. Protective effect of probiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine*. 2020; 99 (32): e21464. DOI:10.1097%2FMD.00000000000021464
 12. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
 13. Carvalho A, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de vies de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.
 14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097-6. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
 15. Xiong K, Cai J, Liu P, Wang J, Zhao S, Xu L, Yang Y, Liu J, Ma A. *Lactobacillus casei* Alleviated the Abnormal Increase of Cholestasis-Related Liver Indices During Tuberculosis Treatment: A Post Hoc Analysis of Randomized Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(16):2100108. DOI: 10.1002/mnfr.202100108
 16. Abd-Alwahab WI, and Al-Dulaimi FK. Effects of kefir as a probiotic on total lipid profile and activity of aspartate amino transferase and alanine amino transferase in

- serum of human. *Biochem Cell Arch* 2018;18:411-414. DOI: 10.13140/RG.2.2.16238.25928
17. Cox AJ, West NP, Horn PL, Lehtinen MJ, Koerbin G, Pyne DB, Lahtinen LJ, Fricker PA, Cripps AW. Effects of probiotic supplementation over 5 months on routine haematology and clinical chemistry measures in healthy active adults. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(11):1255-1257. DOI: 10.1038/ejcn.2014.137
 18. Koga H, Tamiya Y, Mitsuyama K, Ishibashi M, Matsumoto S, Imaoka A, Hara T, Nakano M, Ooeda K, Umezaki Y, Sata M. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2013;7(2):767-774. DOI: 10.1007/s12072-012-9408-x
 19. Ziada DH, Soliman HH, El Yamany SA, Hamisa MF, Hasan AM. Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. *Arab J Gastroenterol.* 2013;14(3):116-122. DOI: 10.1016/j.ajg.2013.08.002
 20. Kwak DS, Jun DW, Seo JG, Chung WS, Park SE, Lee KN, Khalid-Saeed W, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS. Short-term probiotic therapy alleviates small intestinal bacterial overgrowth, but does not improve intestinal permeability in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(12):1353-1359. DOI: 10.1097/MEG.000000000000214
 21. Grąt M, Wronka KM, Lewandowski Z, Grąt K, Krasnodębski M, Stypułkowski J, Hołówko W, Masior Ł, Kosińska I, Wasilewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Rejowski S, Bik E, Patkowski W, Krawczyk M. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1530-1539. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.04.021
 22. Grąt M, Grąt K, Krawczyk M, Lewandowski Z, Krasnodębski M, Masior Ł, Patkowski W, Zieniewicz K. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial on the impact of pre-transplant use of probiotics on outcomes after liver transplantation. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-8. DOI: 10.1038/s41598-020-76994-3
 23. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(6):1003-1008. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.006
 24. Asemi Z, Bahmani S, Shakeri H, Jamal A, Faraji AM. Effect of multispecies probiotic supplements on serum minerals, liver enzymes and blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2015;35(2):90-95. DOI: 10.1007/s13410-013-0187-2
 25. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Shalimar, Rana S, Das A, Dattagupta S, Dhiman RK, Chawla YK. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000315. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000315
 26. Firouzi S, Mohd-Yusof BN, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA. Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15(1):1-10. DOI: 10.1186/s12906-015-0952-5
 27. Horvath A, Leber B, Schmerboeck B, Tawdrous M, Zettel G, Hartl A, Madl T, Stryeck S, Fuchs D, Lemesch S, Douschan P, Kronen E, Spindelboeck W, Durchschein F, Rainer F, Zollner G, Stauber RE, Fickert P, Stiegler P, Stadlbauer V. Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(9):926-935. DOI: 10.1111/apt.13788
 28. Li X, Liu Y, Guo X, Ma Y, Zhang H, Liang H. Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(8):1227-1236. DOI: 10.1038/s41430-020-00852-8
 29. Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, Zhang X, Wang L, Peng H, Lan P, Zhang P, Huang N, Peng J, Wu X, Luo Y, Qin H, Kang L, Wang J. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(1):1-14. DOI: 10.1186/s12876-015-0260-z
 30. Monem SMA. Probiotic therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis in Zagazig University hospitals. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017;7(1):101-106. DOI: 10.5005%2Fjpp-journals-10018-1226
 31. Rodrigo T, Dulani S, Seneviratne SN, Silva AP, Fernando J, Silva HJ, Wickramasinghe VP. Effects of probiotics combined with dietary and lifestyle modification on clinical, biochemical, and radiological parameters in obese children with non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: a randomized clinical

- trial. Clin Exp Pediatr. 2021;65(6):304-311. DOI: 10.3345/62Fcep.2021.00787
32. Yoshihisa W, Hajime K, Chikako S, Yasukazu N, Hirotaka K, Shuichi S, Moeko O, Tatsuro S, Takaaki O, Mikihiro F, Yutaka K. Effect of *Lactobacillus brevis* SBC8803 on gamma-glutamyl transferase in Japanese habitual drinkers: A double-blind, placebo-controlled study. Food Sci Nutr. 2012;3(5):678-684. DOI: 10.4236/fns.2012.35092
33. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumburu KK, Khattri A, Malhotra S, Duseja A, Chawla YK. Probiotic VSL# 3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. Gastroenterology. 2014;147(6):1327-1337. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.031
34. Macnaughtan J, Figorilli F, García-López E, Lu H, Jones H, Sawhney R, Suzuki K, Fairclough S, Marsden J, Moratalla A, Cox JI, Thomas L, Davies N, Williams R, Mookerjee R, Wright G, Jalan R. A double-blind, randomized placebo-controlled trial of probiotic *Lactobacillus casei* shirota in stable cirrhotic patients. Nutrients. 2020;12(6):1651. DOI: 10.3390/nu12061651

A origem da Farmácia Clínica no Brasil, a Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica e a harmonização de conceitos e nomenclatura

The origin of Clinical Pharmacy in Brazil, the Brazilian Society of Clinical Pharmacy and the harmonization of concepts and nomenclature

Recebido em: 15/06/2023

Aceito em: 31/08/2023

Silvia STORPIRTIS¹; Angelita Cristine de MELO²;
Lúcia de Araújo Costa Beis¹ NOBLAT³; Tarcísio José PALHANO⁴

¹Fundação Instituto de Pesquisas Farmacêuticas (Fipfarma). Av. Nossa Sra. da Assunção, 773, Vila Butantã, CEP 05359-001. São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal de São João Del-Rei. Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, CEP 35501-296. Divinópolis, MG, Brasil. ³Universidade Federal da Bahia, Complexo Hospitalar Universitário, Setor de Farmácia Hospitalar Prof Edgard Santos. Rua Dr. Augusto Viana S/N, Canela, CEP 40110-060. Salvador, Bahia, Brasil. ⁴Conselho Federal de Farmácia. SHIS QI 15 Lote L, Lago Sul, CEP 71.635-200. Brasília, DF, Brasil.

E-mail: sstor2011@gmail.com

ABSTRACT

The Brazilian Society of Clinical Pharmacy (Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica–SBFC, in Portuguese) created in 2017 aims at the development of Clinical Pharmacy in country as a scientific area and professional specialty. One of the priorities was the discussion of concepts and nomenclature since its development in the country occurred with different interpretations. Two guiding questions were elaborated, and two fundamental articles were used as the basis of the research, carried out by reviewing scientific articles and other relevant publications. A document was drawn up as a position paper entitled “The Origin of Clinical Pharmacy in Brazil, its development, related concepts and perspectives”, which was presented at the associates’ meeting and published on the SBFC website in 2019. Subsequently, the position paper was revised and updated to support the preparation of a technical-scientific document. The aim of this paper is to collaborate with the discussion and dissemination of harmonized concepts and nomenclatures, applicable to teaching, research, and university extension activities.

Keywords: clinical pharmacy; pharmaceutical care; pharmaceutical education; pharmacy practice; pharmaceutical services; clinical pharmacists.

RESUMO

A Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SBFC), criada em 2017, tem como objetivo o desenvolvimento da Farmácia Clínica no Brasil como área científica e especialidade profissional. Uma das prioridades foi a discussão sobre os conceitos e a nomenclatura relacionados à área, uma vez que o seu desenvolvimento no país ocorreu com diferentes interpretações. Neste sentido, foram elaboradas duas questões norteadoras e dois artigos considerados basilares foram utilizados na pesquisa, realizada pela revisão de artigos científicos e de outras publicações relevantes. Foi elaborado um documento que representava a posição desta sociedade sobre o tema, intitulado “A Origem da Farmácia Clínica no Brasil, seu desenvolvimento, conceitos relacionados e perspectivas”, o qual foi apresentado em assembleia dos associados e publicado na página eletrônica da SBFC, em 2019. Posteriormente, houve a revisão e a atualização deste documento para subsidiar a preparação de material de caráter técnico-científico, objeto desta publicação, visando a colaborar com a discussão e a disseminação de conceitos e nomenclaturas harmonizados, aplicáveis às atividades de ensino, pesquisa e extensão universitária na área de Farmácia Clínica e de Cuidado Farmacêutico.

Palavras-chave: farmácia clínica; cuidado farmacêutico; educação farmacêutica; farmácia prática; serviços farmacêuticos; farmacêutico clínico.

INTRODUÇÃO

O conceito de Cuidado Farmacêutico, introduzido no Brasil em 2002 com a denominação Atenção Farmacêutica (1), possibilitou a discussão sobre modelos de prática profissional relacionados à Farmácia Clínica, que pode ser definida como a área da Farmácia voltada à ciência e à prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças (2). Apresenta duas vertentes: a ciência, que contribui para a construção do conhecimento, com o desenvolvimento de pesquisas em diversos temas; e a orientação da prática profissional. Neste contexto, o Cuidado Farmacêutico é um modelo de prática que orienta a provisão de diferentes serviços farmacêuticos (3).

Cabe ressaltar que a prática profissional deve ser estruturada a partir de elementos essenciais, ou seja, uma filosofia ou princípios que regem a prática, o processo de trabalho, a gestão da prática (ou governança clínica) e a regulamentação pertinente à área (4). Entretanto, esta estruturação depende, em grande parte, da adoção de conceitos e de nomenclatura estabelecidos a partir de estudos que fundamentam a área.

No Brasil, assim como em outros países da América Latina, o desenvolvimento da Farmácia Clínica e do Cuidado Farmacêutico, bem como a adoção dos conceitos e da nomenclatura aplicável, não seguiram um processo harmonizado, o que dificulta, por exemplo, a comparação de resultados relacionados a estudos sobre a implementação de serviços farmacêuticos. Outro aspecto relevante é o impacto da falta da harmonização na educação farmacêutica, especialmente porque as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia (DCN), publicadas em 2017 (5), ainda estão sendo implantadas.

Dessa forma, o objetivo deste artigo foi colaborar com a discussão, a harmonização e a disseminação de conceitos, aplicáveis ao desenvolvimento de atividades de ensino, pesquisa e extensão universitária na área de Farmácia Clínica e de Cuidado Farmacêutico.

MÉTODO

A discussão sobre os conceitos relacionados à Farmácia Clínica e ao Cuidado Farmacêutico teve início em reuniões da diretoria da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SBFC), a partir de fevereiro de 2017. Foram identificados artigos

científicos considerados basilares (6-8), bem como outras publicações fundamentais, estabelecendo-se duas questões norteadoras: 1. Qual a origem da Farmácia Clínica no mundo e no Brasil? 2. Quais os principais conceitos que devem ser discutidos, visando à harmonização da nomenclatura nesta área no Brasil?

A partir da análise documental das referidas publicações, com o objetivo de responder às questões propostas, foi elaborado um texto abrangente sobre o tema, considerando, também, as informações contidas no documentário intitulado “A origem da Farmácia Clínica no Brasil”, produzido conjuntamente por SBFC, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e Conselho Federal de Farmácia (CFF), lançado durante a abertura do III Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica (III ENEFC), em 16 de novembro de 2017, na cidade de Foz do Iguaçu, PR (evento paralelo ao I Congresso Brasileiro de Ciências Farmacêuticas) (www.cff.org.br). O texto final, denominado “A origem da Farmácia Clínica no Brasil, seu desenvolvimento, conceitos relacionados e perspectivas – Documento de posição da SBFC”, foi apresentado em assembleia de seus associados, realizada em Brasília, em 14 de fevereiro de 2019, e disponibilizado no sítio eletrônico (<http://www.farmaciaclinica.org.br/>).

O texto foi revisado e atualizado pelos autores deste artigo para constituir material norteador de caráter técnico-científico, cujos resultados e discussão são apresentados por meio de tópicos que abordam: a origem da Farmácia Clínica no mundo e no Brasil, a crise de identidade do farmacêutico na América Latina, a criação da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica e, finalmente, a proposta de discussão e harmonização de conceitos e termos relacionados a esta área de conhecimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Farmácia Clínica, a crise de identidade do farmacêutico na América Latina e o Cuidado Farmacêutico. A Farmácia Clínica teve início nos Estados Unidos da América, a partir da década de 1950. O primeiro programa educacional de Farmácia Clínica foi desenvolvido na Universidade de Iowa, por William Tester e Jerry Black, em

1964. Entretanto, a Faculdade de Farmácia da Universidade de São Francisco, Califórnia, criou um Serviço de Farmácia Clínica experimental no Hospital Moffitt, em 1966, o que colaborou para o estabelecimento de novos programas em outras faculdades de Farmácia (9,10).

Na América Latina, como destacou o professor Aquiles Arancibia, da Universidade do Chile, em 1990, a discussão sobre a Farmácia Clínica foi permeada pela crise de identidade do farmacêutico. A profunda mudança no seu desempenho, com a orientação de ações para o atendimento ao paciente, diferente do tradicional direcionamento para o produto, não foi bem assimilada pelos educadores, uma vez que nem todos captaram, efetivamente, os desafios a serem enfrentados na educação farmacêutica (6,11-13).

Essa crise de identidade profissional também se projetou nos estudantes, de forma dramática, de modo que muitos graduandos continuam relutantes em atuar nessa área. Além disso, a sociedade ainda não reconhece o farmacêutico como provedor de cuidados em saúde (14,15). Adicionalmente, como em qualquer área em construção, houve a proliferação de vários conceitos equivocados, como o entendimento de que Farmacocinética Clínica é sinônimo de Farmácia Clínica, ao invés de uma ferramenta a ser utilizada pelo farmacêutico, integrado à equipe multiprofissional, para promover a otimização da farmacoterapia (16).

A discussão sobre a atuação clínica do farmacêutico ocorre desde o início da década de 1960 e tem as suas raízes no *College of Pharmacy of the University of Michigan*, com Don Francke e seu sucessor Maurice SeEVERS (17). No princípio, a prática do farmacêutico tinha a farmacoterapia como foco da atuação, relacionando-se, portanto, à prescrição médica. Esta atuação, com foco no objeto (medicamento), é distinta daquela de outras profissões da saúde, ou seja, o paciente, sendo que a oferta de cuidado ao paciente é realizada conforme a expertise de cada profissão. Tal fato foi responsável, na época, por uma crise para os farmacêuticos, ocasionando dificuldades para a sistematização da prática profissional e o reconhecimento do trabalho do farmacêutico pela equipe de saúde.

Na tentativa de resolver essa crise, muitas discussões ocorreram ao longo do tempo, o que

deu origem ao conceito de *Pharmaceutical Care*, publicado por Charles Hepler e Linda Strand, em 1990 (7). Esta publicação, considerada uma das mais significativas para a profissão nas últimas décadas, apresentou aos farmacêuticos uma filosofia de atuação profissional com foco no paciente. A atuação se inicia quando os farmacêuticos aceitam a responsabilidade de oportunizar a segurança e a efetividade da terapia medicamentosa para o paciente, por meio da sua expertise na análise da farmacoterapia (17-20).

Esse conceito foi reafirmado na Declaração de Tóquio, em 1993, como uma prática profissional em que o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. Este documento informou, ainda, que a prática é o compêndio de atitudes, comportamentos, compromissos, preocupações, valores éticos, funções, conhecimentos, responsabilidades e habilidades no provimento da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida do paciente (21).

Entretanto, ainda há muitas discussões em torno dos conceitos de Farmácia Clínica e de Cuidado Farmacêutico, sendo que o termo Cuidado Farmacêutico corresponde à correta tradução para o português da expressão original em inglês *Pharmaceutical Care*. Assim, em 2008, o *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP), em uma definição abreviada, descreveu a Farmácia Clínica como a área da Farmácia relacionada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, afirmando que a prática da Farmácia Clínica engloba a filosofia do Cuidado Farmacêutico (22,23). De acordo com Hepler (2010), a definição de Cuidado Farmacêutico foi criada como uma extensão da Farmácia Clínica, não havendo a intenção de substituí-la(8). No entanto, ainda há a interpretação errônea de que ambas são dissociadas (8,24).

Na Europa, com base na pergunta “*What is Pharmaceutical Care in 2013?*”, para a qual foram encontradas 19 definições na literatura, o *European Pharmaceutical Care Network* (PCNE) redefiniu *Pharmaceutical Care* como a contribuição do farmacêutico para o cuidado dos indivíduos, visando a otimizar o uso de medicamentos e melhorar os resultados em saúde

(23,25-28). Também é relevante enfatizar que o Cuidado Farmacêutico incorpora os critérios envolvidos no cuidado em saúde e necessita de equipes de farmacêuticos clínicos que desenvolveram as competências requeridas para essa prática profissional (4,29-31).

A origem da Farmácia Clínica no Brasil, o conceito de Cuidado Farmacêutico e a criação da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica.

No Brasil, a origem da Farmácia Clínica está ligada aos professores José Aleixo Prates e Silva, Tarcísio José Palhano, Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat e Ivonete Batista de Araújo, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal. Várias ações e atividades foram desenvolvidas por esta universidade (contatos, visitas, treinamentos e parcerias), a partir de 1977, o que possibilitou a criação do primeiro “Serviço de Farmácia Clínica” e do primeiro “Centro de Informação sobre Medicamentos”, em 1979, no Hospital das Clínicas da UFRN, atual Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), com o apoio da professora Inés Ruiz, da *Universidad de Chile*, professora visitante da UFRN. Ainda no mesmo ano, foi realizado o II Congresso Farmacêutico do Norte e Nordeste, que abordou temas sobre a Farmácia Clínica e promoveu um curso sobre Farmacocinética Clínica, ministrado pelo professor Aquiles Arancibia, com 46 participantes (32).

Em 1981, a UFRN sediou o I Seminário Brasileiro de Farmácia Clínica. Este evento teve 111 participantes de 13 estados brasileiros, e contou com a presença de dois consultores em Farmácia Clínica dos Estados Unidos da América, o Dr. Juan Rodrigues Robayo, da Universidade de Oklahoma, e o Dr. Thomas Moore, do Hospital Universitário da Universidade da Carolina do Norte (33). Dois anos depois, em 1983, foi realizado também em Natal o 1º Curso Brasileiro de Farmácia Clínica, do qual participaram 18 farmacêuticos de 7 estados brasileiros. Tais iniciativas despertaram o interesse do Ministério da Saúde em propor a realização do “Curso de Especialização em Farmácia Hospitalar para o Controle de Infecção Hospitalar”, mediante a celebração de um convênio com a UFRN. O curso, coordenado pelos professores Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat, Tarcísio José Palhano, Ivonete Batista de Araújo

e Maria de Fátima Dantas, ocorreu entre 1985 e 1993, proporcionando a capacitação de mais de 200 farmacêuticos de todos os estados brasileiros e do Distrito Federal (32).

Tais fatos também foram importantes para impulsionar o crescimento da área de Farmácia Hospitalar e apoiar a criação da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, em 1995, atualmente designada Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH), responsável pela elaboração e publicação do documento “Padrões Mínimos para a Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde”, atualmente na 3ª edição (34).

Outras iniciativas também ocorreram em todo o País. Como exemplo, os dois hospitais da Universidade de São Paulo criaram cursos de especialização nas áreas de Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica – o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, em 1987, e o Hospital Universitário, em 1993, este último com a parceria da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (35). Além disso, a criação de cursos de Residência em Farmácia, nas modalidades Uniprofissional e Multiprofissional em Saúde, também contribuiu para a disseminação da Farmácia Clínica (30,35-37).

O conceito brasileiro de *Pharmaceutical Care* foi apresentado no documento intitulado “Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta”, publicado em 2002 pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), após discussões que envolveram vários grupos de profissionais que relataram as suas experiências na área (1). De acordo com essa proposta, a Atenção Farmacêutica foi definida como

Um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando a uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da quali-

dade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.

Desde então, houve aumento do número de publicações elaboradas por pesquisadores brasileiros nessa área. No entanto, ainda é discutida a necessidade de ampliar o escopo e a qualidade dos artigos publicados, para gerar conhecimentos que contribuam para o reconhecimento das ações dos farmacêuticos integrados em equipes multiprofissionais (38,39).

As discussões sobre a mudança de paradigma para a farmácia comunitária no Brasil envolveram diversos segmentos – o sistema que reúne o CFF e os Conselhos Regionais de Farmácia (CRF), o Conselho Nacional de Saúde (CNS), a Federação Nacional dos Farmacêuticos (Fenafar), a Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (Abrafarma), docentes, estudantes, entre outros (40-50).

Essa mudança de paradigma foi essencial e levou mais de duas décadas, culminando na publicação das Resoluções/CFF nº 585/2013 e nº 586/2013, que regulamentam as atribuições clínicas do farmacêutico e a prescrição farmacêutica, respectivamente. Cabe ressaltar que o estabelecimento de prescrição farmacêutica por meio desta regulamentação é frequentemente compreendido de forma equivocada, fato discutido no item 3, com o objetivo de dirimir dúvidas. Além disso, como parte importante desse processo, foi publicada, em 2014, a Lei nº 13.021, redefinindo a farmácia como um estabelecimento de saúde para fornecer assistência farmacêutica, cuidados em saúde, orientação em saúde, individual e coletiva, dispensação de medicamentos, cosméticos e outros produtos farmacêuticos relacionados (2,51,52).

Outro aspecto fundamental foi a atualização da Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) pelo Ministério do Trabalho e Emprego (MTE). A CBO é o documento oficial em que as ocupações existentes no mercado de trabalho brasileiro são reconhecidas, nomeadas e codificadas. Nesta atualização, a atuação do farmacêutico é contemplada nas seguintes ocupações: farmacêutico,

farmacêutico analista clínico; farmacêutico de alimentos; farmacêutico em práticas integrativas e complementares; farmacêutico em saúde pública; farmacêutico industrial; farmacêutico toxicologista;

e farmacêutico hospitalar e clínico (Quadro 1) (53). Nesse contexto, o CFF publicou a Resolução/CFF nº 572 que dispõe sobre as especialidades farmacêuticas por linhas de atuação (54).

Quadro 1. Descrição das ocupações relacionadas ao código 2234-45 (farmacêutico hospitalar e clínico), segundo a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) (55).

Farmacêutico clínico
Farmacêutico clínico domiciliar
Farmacêutico clínico em cardiologia
Farmacêutico clínico em cuidados paliativos
Farmacêutico clínico em farmacocinética clínica
Farmacêutico clínico em farmacovigilância
Farmacêutico clínico em geriatria
Farmacêutico clínico em hematologia
Farmacêutico clínico em oncologia
Farmacêutico clínico em pediatria
Farmacêutico clínico em reumatologia
Farmacêutico clínico em terapia antineoplásica
Farmacêutico em assistência domiciliar
Farmacêutico em cuidados paliativos
Farmacêutico em gases e misturas de usos terapêuticos
Farmacêutico em <i>homecare</i>
Farmacêutico em homoderivados
Farmacêutico em nutrição parenteral
Farmacêutico em pesquisas clínicas
Farmacêutico nuclear
Farmacêutico pré-hospitalar em serviços de urgência e emergência
Radiofarmacêutico

Também é importante ressaltar o crescimento, nos últimos anos, do número de serviços farmacêuticos em hospitais, ambulatórios, unidades de saúde (atenção primária) e farmácias comunitárias, o que indica a importância do farmacêutico como profissional da saúde no Sistema Único de Saúde. Destacam-se, neste contexto, as ações do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF/MS), em especial, a realização de um projeto piloto de implantação do cuidado farmacêutico

em unidades básicas de saúde no município de Curitiba, o que deu origem à publicação de quatro volumes sobre o Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica (56).

Entre 2017 e 2019, o DAF/MS desenvolveu outro projeto piloto de cuidado farmacêutico, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), com o objetivo de otimizar o uso dos medicamentos e obter melhores resultados clínicos, humanísticos e econômicos de pessoas com hepatite C e artrite reumatoide.

Como resultado, 41 farmacêuticos foram capacitados e certificados pelo Ministério da Saúde, após atenderem mais de 1.300 pacientes, realizarem mais de 2.500 consultas, em 16 unidades de saúde distribuídas no Distrito Federal e em nove cidades dos estados de São Paulo, Minas Gerais e Pernambuco (57).

Em 2016, o CFF publicou o documento intitulado “Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual”, resultante da contribuição de vários especialistas em Farmácia Clínica, e que tem sido uma referência para profissionais, educadores e estudantes, útil para o desenvolvimento de pesquisas na área e para a implantação desses serviços (3).

Considerando, também, a publicação das Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia (DCN) – Resolução 06/2017 –, é possível vislumbrar um cenário favorável para o desenvolvimento das atribuições clínicas do farmacêutico. Isso é importante, pois as diretrizes se relacionam às necessidades do Sistema Único de Saúde no Brasil (5).

Ainda, de acordo com as DCN, a Farmácia Universitária (FU) é obrigatória e corresponde a um cenário de prática essencial para que os estudantes desenvolvam habilidades e competências na área clínica. Neste sentido, a FU pode estabelecer parcerias com unidades de saúde para a realização de atividades que possibilitem a formação de estudantes, para a prestação de serviços farmacêuticos (58).

Outra ação importante foi a criação de subárea relacionada à Assistência Farmacêutica, incluindo a Farmácia Clínica, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação no Brasil (Capes), em 2015. Tal fato colaborou para o fortalecimento do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), que iniciou suas atividades em 2011, a partir de uma proposição da Rede Brasileira de Ciências Farmacêuticas (RBCF), integrante do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica (INCT_if). A rede é composta por seis Instituições de Ensino Superior, está presente em seis estados brasileiros e em três regiões diferentes (Sul, Sudeste e

Nordeste). O referido programa busca contribuir para a resolução de problemas dessa subárea, nos diferentes níveis de atenção à saúde, e tem como uma de suas metas propiciar conhecimentos na área de Farmácia, subárea Farmácia Clínica, Assistência e Cuidado Farmacêutico (59). Digno de nota, também, é o processo de acreditação hospitalar realizado pela Organização Nacional de Acreditação (ONA), entre outras instituições, o que motivou diversos hospitais brasileiros a contratar farmacêuticos com formação em Farmácia Clínica (60).

O I Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica (I ENEFC, Gramado/RS, 2015) estimulou a discussão sobre as ações para a implementação da Farmácia Clínica no Brasil e um dos produtos foi a Matriz de Competências Clínicas do Farmacêutico (61). No II ENEFC (Natal/RN, 2016), entendeu-se que a criação da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SBFC) poderia ser um passo fundamental. Assim, formou-se um comitê provisório, com o objetivo de discutir a respeito da sua estrutura organizacional, o que culminou com a fundação desta Sociedade.

Nesse contexto, a SBFC foi fundada em 17 de fevereiro de 2017, em Brasília, DF, e corresponde a uma associação de natureza profissional, científica, humanitária e cultural, sem fins lucrativos, econômicos, político-partidários ou religiosos, cujo objetivo principal é a promoção da Farmácia Clínica, em benefício da sociedade brasileira (62).

A SBFC reúne professores, pesquisadores, profissionais e estudantes de graduação e de pós-graduação em Farmácia, comprometidos em discutir e promover ações que contribuam para o aprimoramento da prática profissional, considerando as necessidades de treinamento e capacitação (educação permanente), para que o farmacêutico atue na área clínica com competência e resolutividade, tendo como base a filosofia do cuidado em saúde e os princípios que definem a Farmácia Clínica como uma ciência (62).

As atividades desenvolvidas pela SBFC estão em consonância com a sua Missão, Visão e Valores(62):

- **Missão:** congregar os farmacêuticos clínicos brasileiros e promover a Farmácia Clínica,

como área científica e especialidade profissional, dentro dos mais altos níveis de excelência e qualidade técnico-assistencial, estabelecendo os padrões de treinamento, prática especializada e desenvolvimento profissional, favorecendo a troca de experiências entre seus associados, o compartilhamento de expertise e o avanço da área no Brasil.

- **Visão:** ser reconhecida como organização profissional líder na disseminação de modelos inovadores de conhecimento e prática para a promoção da Farmácia Clínica no Brasil, na América Latina e nos países da comunidade lusófona.
- **Valores:** uma organização comprometida com valores éticos, transparentes, sustentáveis e participativos, como pilares de um modelo de gestão organizacional que valorize a excelência profissional e científica, bem como a formação de redes colaborativas e o engajamento de seus membros.

Adoção de conceitos e da nomenclatura em Farmácia Clínica e Cuidado Farmacêutico no Brasil. A SBFC considera que houve avanços no Brasil na área de Farmácia Clínica e ressalta a importância da discussão, da adoção e da disseminação dos conceitos que a fundamentam, ou que estejam a ela relacionados. Também reconhece e adota, com algumas atualizações, os conceitos apresentados no documento “Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual” (3), entre os quais se destacam Farmácia Clínica, Cuidado Farmacêutico e elementos definidores da prescrição farmacêutica.

Farmácia Clínica. A área da Farmácia, voltada à ciência e à prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças. A Farmácia Clínica também orienta o exercício profissional por meio de modelos de prática (3).

Ressalta-se que a expressão “Clínica Farmacêutica” não é sinônimo de “Farmácia Clínica”, uma vez que se trata de uma tradução equivocada do inglês para o português.

Cuidado Farmacêutico. Modelo de prática que orienta a provisão de diferentes serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade, visando à prevenção e resolução de problemas da farmacoterapia, ao uso racional e ótimo dos medicamentos, à promoção, à proteção e à recuperação da saúde, bem como à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde (3).

Assim, recomenda-se que a expressão “Atenção Farmacêutica” não seja mais empregada, uma vez que a tradução correta para *Pharmaceutical Care* é “Cuidado Farmacêutico”. Este termo não deve ser utilizado no plural – “Cuidados Farmacêuticos” –, por se relacionar a um modelo, e não a um conjunto de práticas. A título de esclarecimento, podem citados os seguintes exemplos: a Homeopatia, a Fitoterapia, a Aromaterapia, entre outros modelos de prática profissional, que também não admitem o plural. Por outro lado, a expressão “Práticas Integrativas e Complementares” (PIC), que representa um conjunto de diferentes modelos de atuação clínica, admite o plural em sua grafia.

Prescrição, autonomia e limites de atuação do farmacêutico. A prescrição, conforme definida no documento “Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade. Contextualização e Arcabouço Conceitual”, anteriormente citado, refere-se à tomada de decisão clínica sobre a melhor intervenção possível para o paciente. Este termo é definido como (3) ato pelo qual o farmacêutico seleciona e documenta terapias farmacológicas e não farmacológicas, e outras intervenções relativas ao cuidado à saúde do paciente, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde.

Cabe ressaltar que a ação ou atividade técnica de selecionar uma intervenção para o paciente constitui um ato prescritivo, e que a prescrição não configura um serviço clínico *per se*, mas uma das atividades ou ato que compõem o processo de cuidado à saúde (3). Nesse sentido, é importante destacar que a SBFC não recomenda o uso da denominação “Prescrição farmacêutica” para cursos, considerando que Hepler, Strand (1990) indicaram, em substituição à prática profissional estabelecida na década de 1960, que o foco da ação

do farmacêutico é o paciente (17). Assim, “tomar uma decisão” não pode ser o eixo de um curso ou formação, uma vez que a tomada de decisão é uma das etapas do processo de trabalho no qual o foco é prover cuidado à pessoa com um dado problema de saúde ou na sua farmacoterapia.

Reitera-se, ainda, que o exercício profissional do farmacêutico não corresponde a uma atividade estritamente comercial. A sua função primordial é prestar serviços de caráter clínico-assistencial ao paciente, fundamentados no atendimento das suas necessidades de saúde, no respeito à ética, à

responsabilidade e aos limites profissionais (63).

Portanto, para que o farmacêutico tenha autorização para fazer a seleção de terapias farmacológicas e não farmacológicas, além da previsão legal instituída pela Resolução/CFF no 585/2013 e regulada pela Resolução/CFF no 586/2013, há que se considerar o interesse do paciente, o tipo de medicamento a ser selecionado, o local de atuação do farmacêutico, a sua inserção na equipe de saúde e a existência de acordos de colaboração com os prescritores autorizados no país (2,51) (Figura 1).

Figura 1. Algumas situações em que há limitações que devem ser consideradas, mesmo tendo sido estabelecida a possibilidade de seleção de medidas terapêuticas e propedêuticas para o farmacêutico nas Resoluções/CFF no 585/2013 (2) e no 586/2013 (51).

Farmacêutico atua em um serviço isolado		Farmacêutico atua como parte de uma equipe multiprofissional no sistema de saúde público ou privado
<p>Farmácia Privada:</p> <p>MNF: sim, desde que não haja alerta de encaminhamento¹</p> <p>MF: sim</p> <p>- Paciente é avaliado e não há alerta de encaminhamento¹</p> <p>- Somente para MIP², ou se houver acordo de cooperação com prescritor autorizado³</p> <p>Outras intervenções³:</p> <p>- SE: depende da aceitação do paciente em pagar os exames, caso o plano/seguro de saúde, se houver, não aceitar a solicitação de farmacêutico ou se o farmacêutico não for vinculado ao plano/seguro de saúde</p> <p>- EN: sim</p>	<p>Farmácia do SUS:</p> <p>MNF: sim, desde que não haja alerta de encaminhamento¹</p> <p>MF: Não ocorre na maioria das farmácias. É possível, caso haja protocolo aceito nos níveis municipal, estadual ou federal, prevendo a prescrição pelo farmacêutico, ou acordo de cooperação com prescritor autorizado pelo gestor público³, desde que o paciente seja avaliado e não haja alerta de encaminhamento¹</p> <p>Outras intervenções⁴:</p> <p>- SE: se houver previsão pelo gestor público</p> <p>- EN: depende dos fluxos de encaminhamento da gestão. Por exemplo, pode ocorrer o encaminhamento à UBS, mas não à atenção secundária à saúde, que deve partir do médico da APS.</p>	<p>MNF: sim, desde que não haja alerta de encaminhamento¹, conforme a divisão social do trabalho. Por exemplo, não se espera que um farmacêutico prescreva medidas alimentares em um serviço em que há nutricionista. Neste caso, se houver alguma orientação específica em relação à alimentação devido a algum medicamento em uso pelo paciente, o farmacêutico a comunicará ao nutricionista.</p> <p>MF: Na maioria dos lugares não ocorre. É possível, caso haja protocolo aceito nos níveis municipal, estadual ou federal prevendo a prescrição de farmacêutico ou acordo de cooperação com prescritor autorizado pelo gestor público³, desde que o paciente seja avaliado e não haja alerta de encaminhamento¹</p> <p>Outras intervenções⁴:</p> <p>- SE: se houver previsão pelo gestor.</p> <p>- EN: internamente, a comunicação entre os profissionais costuma ocorrer via prontuário do paciente ou pessoalmente. Encaminhamentos externos dependem dos fluxos aprovados pela gestão. Por exemplo, pode ocorrer o encaminhamento à UBS, mas não à atenção secundária à saúde, que deve partir do médico da APS.</p>

MNF: medidas não farmacológicas; ¹Alerta de encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde. É identificado após avaliação criteriosa da necessidade de saúde do paciente, da identificação das intervenções possíveis e da definição do plano de cuidado com o paciente, seguindo-se um protocolo de avaliação de paciente em uma dada condição de saúde para a provisão de cuidado pelo farmacêutico; **MF:** medidas farmacológicas. ²**MIP:** Medicamento isento de prescrição, ou seja, aquele medicamento cujo próprio paciente pode adquirir para fazer automedicação. Ressalta-se que o medicamento é isento de prescrição, mas não de toxicidade ao paciente. Assim, mesmo sendo MIP, é necessário verificar se há interações medicamentosas e contraindicações ao paciente em questão; ³Os acordos de cooperação entre médicos e farmacêuticos devem ser escritos, estarem disponíveis para consulta e definirem claramente a terapêutica permitida, a duração sob responsabilidade do farmacêutico e as situações de direcionamento ao médico; ⁴Outras intervenções relativas ao cuidado em saúde, ou seja, solicitação de exame para acompanhamento da farmacoterapia (**SE**) e encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde (**EN**); **UBS:** Unidade Básica de Saúde; **APS:** Atenção Primária à Saúde.

Desse modo, a SBFC esclarece que a prescrição de medidas não farmacológicas e farmacológicas deve ocorrer somente se o serviço de saúde ao qual o farmacêutico está vinculado dispuser de condições para o atendimento do paciente, com segurança e privacidade, e se houver os recursos necessários e a documentação da prescrição mediante o uso de formulários, prontuário, entre outros. Outro aspecto fundamental é a garantia de que a seleção de medicamentos e de medidas não farmacológicas foi efetuada pelo farmacêutico.

Recomendações. Ainda, no sentido de promover a discussão e a harmonização de termos na área de Farmácia Clínica, recomenda-se:

- que a expressão “Atenção Farmacêutica” seja substituída em documentos técnicos, títulos de disciplinas de graduação e de pós-graduação ou de cursos, entre outros, por “Cuidado Farmacêutico”, no singular;
- a utilização da expressão “Serviços clínicos providos por farmacêuticos”, em substituição aos termos “Serviços Farmacêuticos Clínicos”, “Serviços de Clínica Farmacêutica” ou “Serviços Clínicos Farmacêuticos”;
- o emprego da expressão “Reconciliação de medicamentos” ao invés de “Conciliação de Medicamentos” e,
- considerar a “Monitorização terapêutica de medicamentos” como o serviço farmacêutico que compreende a mensuração e a interpretação dos níveis séricos de fármacos e de outras provas biológicas, com o objetivo de determinar as doses individualizadas necessárias para a obtenção de concentrações plasmáticas efetivas e seguras. Ressalta-se que este serviço não corresponde a uma das etapas de avaliação de resultados de outros serviços clínicos.

CONCLUSÃO

A origem da Farmácia Clínica no Brasil remonta ao final dos anos 1970, na Universidade Federal do Rio Grande do Norte. A área tem

se desenvolvido no país, no entanto, ainda há desafios a serem enfrentados, inclusive em relação à harmonização de conceitos e da nomenclatura utilizada, de modo a colaborar com o fortalecimento do ensino, da pesquisa e das atividades de extensão universitária.

Entretanto, o enfrentamento desses desafios só pode ocorrer por meio do trabalho colaborativo, envolvendo todos os segmentos, para que também haja avanços significativos na prática profissional do farmacêutico clínico, realizada em diversos ambientes (hospitais, farmácias comunitárias, farmácias de unidades básicas de saúde, consultórios farmacêuticos, entre outros), uma vez que o benefício gerado deve estar voltado ao aumento da resolutividade das ações em saúde prestadas à sociedade brasileira.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses que pudessem influenciar a escrita deste artigo. Storpirtis S contribuiu na revisão do documento “Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual” (3). Melo AC participou da organização, elaboração e revisão final deste documento, enquanto Palhano TJ contribuiu com a elaboração e a revisão final. Palhano TJ e Noblat LACB declaram que o fato de terem sido pioneiros na implantação da Farmácia Clínica no Brasil não influenciou na redação deste artigo.

AGRADECIMENTO

A Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica agradece aos demais membros da Diretoria Nacional e do Conselho Fiscal, da gestão 2019 a 2022, a saber: Dayani Galato, Ivonete Batista de Araújo, Francilene Amaral da Silva, Marcos Valério Santos da Silva, Patrick Luís Cruz de Sousa e Wellington Barros da Silva, pelas oportunas discussões sobre o tema.

REFERÊNCIAS

- Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Oliveira NVBV, Jaramillo NM, Rech N. Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002. 24 p.
- CFF. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Brasília: CFF; 2013.
- CFF. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Conselho Federal de Farmácia. Brasília: CFF; 2016. 200p.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services: The Patient-Centered Approach to Medication Management. McGraw-Hill, 2013.
- BRASIL. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e dá outras providências. Resolução nº 6, de 19 de outubro de 2017. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Disponível em: http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=74371-rces006-17-pdf&category_slug=outubro-2017-pdf&Itemid=30192. Acesso em: 07 maio 2023.
- Arancibia A. La crisis de identidad profesional del farmacéutico en América Latina. *Pharmaklinik*. 1990; 4(3):11-25.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-543.
- Hepler CD. A dream deferred. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(16):1319-1325. DOI: 10.2146/ajhp100329.
- Carter BL. Evolution of Clinical Pharmacy in the USA and Future Directions for Patient Care. *Drugs Aging*. 2016;33(3):169-177. DOI: 10.1007/s40266-016-0349-2.
- Salgado TM, Rosenthal MM, Coe AB, Kaefer TN, Dixon DL, Farris KB. Primary healthcare policy and vision for community pharmacy and pharmacists in the United States. *Pharm Pract*. 2020;18(3):2160. DOI: 10.18549/PharmPract.2020.3.2160.
- Gregory P, Austin Z. Pharmacists' lack of profession-hood: Professional identity formation and its implications for practice. *Can Pharm J*. 2019;152(4):251-256. DOI: 10.1177/1715163519846534.
- Noble C, McKaige L, Clavarino A. Pharmacy student professional identity formation: a scoping review. *Integr Pharm Res Pract*. 2019;8:15-34. DOI: 10.2147/IPRP.S162799.
- Haack SL, Mazar I, Carter EM, Addo-Atuah J, Ryan M, Salazar Preciado LL, González Lucano LR, Barrera Ralda AL. Cultural Sensitivity and Global Pharmacy Engagement in Latin America: Argentina, Brazil, Ecuador, Guatemala, and Mexico. *Am J Pharm Educ*. 2019;83(4):7218. DOI: 10.5688/ajpe7218.
- Ivama AM, Jaramillo NM. A educação farmacêutica no contexto de mudança do modelo de atenção à saúde e reorientação da prática farmacêutica. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008. p. 317-331.
- Rouse MJ, Meštrović A. Learn Today—Apply Tomorrow: The SMART Pharmacist Program. *Pharmacy*. 2020;8(3):139. DOI: 10.3390/pharmacy8030139.
- Porta V, Storpirtis S. Farmácia Clínica. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015. p. 291-297.
- Miller RR. History of clinical pharmacy and clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(4):195-197. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb05699.x.
- Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy*. 2004;24(11):1491-1498. DOI: 10.1592/phco.24.16.1491.50950.
- Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2). DOI: 10.1002/14651858.CD010398.
- Low HMM, See ZY, Lai YF. Understanding and expectation towards pharmaceutical care among patients, caregivers and pharmacy service providers: a qualitative study. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(1):25-30. DOI: 10.1136/ejhp-2017-001415.
- WHO. Consultative Group on the Role of the Pharmacist in the Health Care System (1988: New Delhi, India), World Health Organization. Pharmaceuticals Unit & WHO Meeting on the Role of the Pharmacist: Quality Pharmaceutical Services – Benefits for Governments and the Public. (2nd: 1993: Tokyo, Japan). (1994). The role of the pharmacist in the health care system: report of a WHO

- consultative group, New Delhi, India, 13-16 December 1988; report of a WHO meeting, Tokyo, Japan, 31 August-3 September 1993. World Health Organization. 1994. [cited 2023 May 07]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/59169>.
22. ACCF. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-817. DOI:10.1592/phco.28.6.816.
 23. Dreischulte T, Fernandez-Llimos F. Current perceptions of the term Clinical Pharmacy and its relationship to Pharmaceutical Care: a survey of members of the European Society of Clinical Pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(6):1445-1456. DOI:10.1007/s11096-016-0385-3.
 24. Urick BY, Meggs EV. Towards a Greater Professional Standing: Evolution of Pharmacy Practice and Education, 1920-2020. *Pharmacy*. 2019;7(3):98. DOI: 10.3390/pharmacy7030098.
 25. Van Mil JW, Fernandez-Llimos F. What is 'pharmaceutical care' in 2013? *Pharm Pract*. 2013;11(1):1-2.
 26. Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, Berger K, Griesse N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):544-555. DOI: 10.1007/s11096-014-9933-x.
 27. Griesse-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, Kos M. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1199-1208. DOI: 10.1007/s11096-018-0696-7.
 28. Koubaity M, Lelubre M, Sansterre G, Amighi K, De Vriese C. Adaptation and validation of PCNE drug-related problem classification v6.2 in French-speaking Belgian community pharmacies. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):244-250. DOI: 10.1007/s11096-018-0773-y.
 29. Swan JT, Giouroukakis M, Shank BR, Crona DJ, Berger K, Wombwell E. The Value of Pharmacy Residency Training for Health Systems: An Annotated Bibliography. *J Pharm Pract*. 2014;27(4):399-411. DOI: 10.1177/0897190013515707.
 30. Casanova IA, Batista NA, Ruiz-Moreno L. Formação para o trabalho em equipe na residência multiprofissional em saúde. *ABCS Health Sci*. 2015;40(3):229-233. DOI:10.7322/abcshs.v40i3.800.
 31. Legal M. Advanced Strategies in Pharmacy Experiential Education. *Can J Hosp Pharm*. 2019;72(3):239-244.
 32. Palhano TJ, Silva JAP. Prefácio. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015. p. xix-xx.
 33. Seminário Brasileiro de Farmácia Clínica. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. Jun 1981.
 34. SBRAFH. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. Padrões mínimos para a farmácia hospitalar e serviços de saúde. São Paulo, 2017. 47p.
 35. Storpirtis S, Sugawara EE, Ricci MCS, Porta V, Ribeiro E, Mori ALPM. Ensino e Prática da Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica na Faculdade de Ciências Farmacêuticas e no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015. p. 367-374.
 36. Stolpe SF, Adams AJ, Bradley-Baker LR, Burns AL, Owen JA. Historical development and emerging trends of community pharmacy residencies. *Am J Pharm Educ*. 2011;75(8):160. DOI: 10.5688/ajpe758160.
 37. Goode JR, Bennett MS, Burns AL, Owen JA. The Need for Faculty Knowledge and Promotion of Postgraduate Year One Community-Based Pharmacy Residencies. *Am J Pharm Educ*. 2019;83(4):7245. DOI: 10.5688/ajpe7245.
 38. Funchal-Witzel MDR, Castro LLC, Romano-Lieber NS, Narvai PC. Brazilian scientific production on pharmaceutical care from 1990 to 2009. *Braz J Pharm Sci*. 2011;47(2):409-420. DOI: 10.1590/S1984-825020110002000203.
 39. Bonetti AF, Della Rocca AM, Lucchetta RC, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Mapping the characteristics of meta-analyses of pharmacy services: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(5):1252-1260. DOI: 10.1007/s11096-020-01058-5.
 40. Funchal-Witzel MDR. Aspectos conceituais e filosóficos da Assistência Farmacêutica, Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015, p. 336-348.
 41. Melo AC, Trindade GM, Freitas AR, Resende KA, Palhano TJ. Community pharmacies and pharmacists in Brazil: A missed opportunity. *Pharm Pract*. 2021;19(2):2467. DOI: 10.18549/PharmPract.2021.2.2467.
 42. Farina SS, Romano-Lieber NS. Atenção farmacêutica em farmácias e drogarias: existe um processo de mudança?. *Saude Soc*. 2009;18(1):7-18. DOI: 10.1590/S0104-12902009000100002.
 43. Correr CJ, Otuki MF. A Prática Farmacêutica na Farmácia Comunitária. *Porto Alegre: Artmed*, 2013.
 44. Góes MCM. Programas educacionais em Farmácia Hospitalar. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E,

- Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015. p. 349–359.
45. Costa EA, Araújo PS, Penaforte TR, Barreto J, Guerra Junior AA, Acurcio FA, Alvares J, Costa KS, Karnikowski MGO, Soeiro OM, Leite SN. Conceptions on pharmaceutical services in Brazilian primary health care. *Rev Saúde Pública*. 2017;51:5s. DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051007107.
 46. FausDáderMj, Martínez–Martínez F. La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para supuesta en marcha. *Pharm Care Esp*. 1999;1:52-61.
 47. Henman MC. Primary Health Care and Community Pharmacy in Ireland: a lot of visions but little progress. *Pharm Pract*. 2020;18(4):2224. DOI: 10.18549/PharmPract.2020.4.2224.
 48. Basheti IA, Mhaidat NM, Alqudah R, Nassar R, Othman B, Mukattash TL. Primary health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Jordan. *PharmPract*. 2020;18(4):2184. DOI: 10.18549/PharmPract.2020.4.2184.
 49. Armando PD, Uema SA, Vega EM. Integration of Community pharmacy and pharmacists in primary health care policies in Argentina. *Pharm Pract*. 2020;18(4):2173. DOI: 10.18549/PharmPract.2020.4.2173.
 50. Raiche T, Pammett R, Dattani S, Dolovich L, Hamilton K, Kennie-Kaulbach N, Mccarthy L, Jorgenson D. Community pharmacists' evolving role in Canadian primary health care: a vision of harmonization in a patchwork system. *PharmPract*. 2020;18(4):2171. DOI: 10.18549/PharmPract.2020.4.2171.
 51. CFF. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013. Conselho Federal de Farmácia. Brasília, 2013.
 52. BRASIL. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Centro de Documentação e Informação. Câmara dos Deputados. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2014/lei-13021-8-agosto-2014-779151-norma-actualizada-pl.pdf>. Acesso: 07 maio 2023.
 53. CFF. MTE atende às reivindicações dos farmacêuticos ao atualizar a CBO. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2013. Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/newsletter/visualiza.php?a=ZmE3MFlUTTFjMw==> Acesso em: 05 jun. 2023.
 54. CFF. Dispõe sobre a regulamentação das especialidades farmacêuticas, por linhas de atuação. Resolução nº 572, de 25 de abril de 2023. Conselho Federal de Farmácia. Brasília, 2013. Disponível em: <https://www.cff.org.br/pagina.php?id=14> Acesso: 06 maio 2023.
 55. BRASIL. CBO 2234-45 - Farmacêutico hospitalar e clínico. Ministério do Trabalho e Emprego. Disponível em: <https://www.ocupacoes.com.br/cbo-mte/223445-farmacaceutico-hospitalar-e-clinic> Acesso em: 08 Aug. 2023.
 56. BRASIL. Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica. 1ª ed. Volumes 1 a 4. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2015.
 57. CFF. Resultados do Cuidado Farmacêutico no Componente Especializado são apresentados pelo Ministério da Saúde. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2019. Disponível em: <https://www.cff.org.br/impressao.php?noticia=5588> Acesso em: 05 jun. 2023.
 58. FNFU. Farmácia universitária: padrões mínimos. Fórum Nacional de Farmácias Universitárias. Goiânia: Gráfica UFG, 2017. 48p.
 59. PPGASFAR. O PPGASFAR. Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/ppgasfar/historico/> Acesso em: 07 maio 2023.
 60. Feldman LB, Gatto MAF, Cunha IKO. História da evolução da qualidade hospitalar: dos padrões a acreditação. *Acta Paulista Enf*. 2005;18(2):213–219. DOI: 10.1590/S0103-21002005000200015.
 61. CFF. Competências para a atuação clínica do farmacêutico: relatório do I Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica e Matriz de Competências para a Atuação Clínica. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2017. 124p. Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/Relat%C3%B3rio%20Enefar06jun2017_bx.pdf Acesso em: 07 maio 2023.
 62. SBFC. Quem somos. Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica. Disponível em: <https://farmaciaclinica.org.br/quem-somos/> Acesso em: 06 maio 2023.
 63. CFF. Carta aberta sobre prescrição farmacêutica. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2013. Disponível em: <http://www.cff.org.br/noticia>. <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=1325&titulo=CARTA+ABERTA+SOBRE+PRESCRI%C3%87%C3%83O+FARMAC%C3%8AUTICA> Acesso em: 06 maio 2023.

Avanços nas diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de produtos farmacêuticos estéreis

Advances in Good Manufacturing Practice guidelines for sterile pharmaceutical products

Recebido em: 19/12/2022

Aceito em: 31/01/2023

Vinícius Paccola BLANCO¹; Márcia LOMBARDO²; Tatiana Oliveira da SILVA¹; Michelle Ribeiro Estevam de SOUZA¹; Jaqueline Kalleian ESERIAN²

¹Divisão de Vigilância de Produtos e Serviços de Interesse da Saúde, Coordenadoria de Vigilância em Saúde – COVISA. Rua General Jardim, 36, Vila Buarque, CEP 01223-906. São Paulo, SP, Brasil. ²Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz. Av. Dr. Arnaldo, 355, Prédio BQ, 5º andar, Cerqueira César, CEP 01246-902. São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: jaqueline.eserian@ial.sp.gov.br

ABSTRACT

The microbiological contamination of medicines represents a significant risk to the patient. The control of microbial contamination must cover all stages of product development. Recently, the Annex 1 of the European Medicines Agency (EMA), which deals with Good Manufacturing Practices for sterile medicinal products, has been revised in collaboration with the Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) and the World Health Organization (WHO). This study aimed to discuss the main aspects of the revision of Annex 1 of the EMA, comparing it to national normative acts, focusing on aseptic processing and control of clean areas to manufacture sterile drugs. To this end, a comprehensive search was carried out in electronic health regulatory sites and scientific databases to retrieve material on the subject. With the publication of Annex 1 of the EMA, there is a great tendency to update Brazilian norms related to good practices in the manufacture of medicines. When comparing the current normative acts, such as RDC 658/2022 and IN 35/2019, given the publication of Annex I of the EMA, a high normative impact is observed, either due to the greater detailing of essential items or the introduction of new requirements. Following the assumptions of Good Manufacturing Practice, establishments are expected to improve their processes increasingly, in addition to regulations, aiming to mitigate the risks inherent in any manufacturing process, providing safe and effective medicines to the entire population.

Keywords: drug industry; good manufacturing practices; drug contamination; risk management; sanitary inspection; pharmaceutical quality system.

RESUMO

A contaminação microbiológica de medicamentos representa risco significativo ao paciente, devendo o controle da contaminação microbiana abranger todas as etapas de desenvolvimento do produto. O Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que trata das Boas Práticas de Fabricação de produtos medicinais estéreis, foi revisado em colaboração com o Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S) e a organização Mundial da Saúde (OMS). O objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da revisão do Anexo 1 do EMA, comparando-os aos atos normativos nacionais, com foco no processamento asséptico e controle de áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis. Para tanto, foi realizada uma busca abrangente nos endereços eletrônicos de órgãos de regulação sanitária e bases de dados científicas para recuperação de material sobre o assunto. Com a publicação do Anexo 1 do EMA, existe uma grande tendência de atualização das normas brasileiras relacionadas às boas práticas de fabricação de medicamentos. Quando comparado aos atos normativos atuais, a citar a RDC 658/2022 e IN 35/2019, diante da publicação do Anexo I do EMA, pode ser observado um alto impacto normativo, seja pelo maior detalhamento de itens importantes, seja pela introdução de novas exigências. Seguindo as premissas das Boas Práticas de Fabricação, espera-se que os estabelecimentos aprimorem cada vez mais os seus processos, de forma complementar às normativas, visando a mitigação dos riscos inerentes a qualquer processo de fabricação, a fim de disponibilizar medicamentos seguros e eficazes a toda a população.

Palavras-chave: indústria farmacêutica; boas práticas de fabricação; contaminação de medicamentos; gerenciamento de risco; inspeção sanitária; sistema da qualidade farmacêutico.

INTRODUÇÃO

A contaminação microbiológica de medicamentos representa risco significativo ao paciente, porque além de afetar aspectos relacionados com a estabilidade, aceitação e eficácia da formulação, tais como alterações organolépticas, degradação de ingredientes, redução da biodisponibilidade, degradação do sistema conservante e formação de toxinas, pode ainda ser a causa de infecções, dependendo do patógeno, local de aplicação e condições de saúde do indivíduo (1,2).

Os principais fatores que propiciam o desenvolvimento de microrganismos capazes de produzir enzimas degradativas e causar a deterioração são a elevada atividade de água e matérias-primas como fonte nutricional. A contaminação de medicamentos também pode ser originária do ambiente de produção, operadores, áreas de fabricação e estocagem, equipamentos, materiais de acondicionamento e a própria manipulação durante o uso. Por isso, o controle da contami-

nação microbiana deve abranger todas as etapas de desenvolvimento do produto, considerando-se não só o controle dos níveis iniciais como também a minimização durante o processo de fabricação e o conhecimento da biocarga antes de processos de esterilização (2).

Quando controles adequados da contaminação são implementados, os microrganismos são submetidos a condições adversas, fazendo com que o crescimento seja esporádico e lento. Por outro lado, quando os sistemas estão fora de controle e as condições ambientais são favoráveis, os microrganismos podem se desenvolver em produtos acabados. A identificação de microrganismos contaminantes pode fornecer informações importantes para rastrear as fontes de contaminação e planejar ações corretivas de otimização do sistema e de melhoria da qualidade de produtos (1).

Produtos estéreis, por definição, não devem apresentar microrganismos detectáveis, o que exige o fiel cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e a adoção de medidas adicionais

de garantia de esterilidade, a fim de controlar e eliminar microrganismos durante o processo e no produto final. Assim, diversas precauções devem ser consideradas durante o planejamento das plantas de fabricação de produtos estéreis, a fim de minimizar a contaminação de áreas limpas e assépticas, tais como estruturas lisas e impermeáveis, materiais de fácil limpeza, materiais resistentes à desinfecção química, sistema de circulação e tratamento de ar, vestimentas adequadas e treinamento de operadores (2,3).

Um levantamento realizado por Jimenez (2007) mostrou que a principal causa de recolhimento de produtos farmacêuticos estéreis do mercado americano estava relacionada com a falta da garantia de esterilidade, como embalagens não íntegras, falhas na validação da esterilização e deficiências no processamento asséptico. O elenco de produtos recolhidos abrangeu produtos parenterais (soluções para injeção, soluções para infusão, soros), produtos oftálmicos (colírios, soluções de limpeza, soluções para injeção, géis), produtos de uso nasal (soluções, soluções para inalação) e dispositivos médicos (1).

O Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que trata das BPF de produtos medicinais estéreis, foi revisado em colaboração com o Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S) e a Organização Mundial da Saúde (OMS). Futuramente, este documento terá impacto importante na fabricação e importação de medicamentos estéreis, especialmente em relação ao processamento asséptico e à segurança do paciente que faz uso destes produtos (4).

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da revisão do Anexo 1 do EMA, comparando-os aos atos normativos nacionais, com foco no processamento asséptico e controle de áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis. De maneira complementar, realizou-se também um levantamento sobre o assunto em nível nacional e internacional.

MÉTODO

A seguinte pergunta foi explorada: quais os desafios resultantes das atualizações que

estão sendo propostas em relação à fabricação de produtos farmacêuticos estéreis?

Para tanto, foi realizada uma busca abrangente nos endereços eletrônicos dos seguintes órgãos de regulação sanitária: *European Medicines Agency* – EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>), *Food & Drug Administration* – FDA (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (<http://saudelegis.saude.gov.br/saudelegis/secure/norma/listPublic.xhtml>), a fim de recolher legislação nacional e internacional sobre o tema.

Foi realizada também busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* – SciELO (<https://www.scielo.br/>) e *Medline* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) utilizando os seguintes descritores: “Boas práticas de fabricação de medicamentos”, “Medicamentos estéreis”, “Controle microbiológico de medicamentos” e “Contaminação de medicamentos”, nos idiomas português e inglês. De forma suplementar, foram utilizadas também publicações oficiais de órgãos de Vigilância Sanitária e livros didáticos. Foram incluídos conteúdos publicados no período de 2007 a 2022.

Após leitura crítica do título e do resumo das publicações, foram excluídas as que não estavam diretamente relacionadas ao tema e aquelas publicadas fora do período estipulado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Produtos farmacêuticos estéreis. A esterilidade consiste na ausência total de microrganismos viáveis, ou seja, aqueles capazes de reprodução. Apesar da afirmação absoluta de esterilidade ser questionável, todo o esforço deve ser realizado no sentido de assegurar uma carga microbiana inicial extremamente baixa, o que permite pressupor condição de esterilidade do produto, mediante condições ótimas de processamento e teste de amostra representativa do lote. Assim, a aplicação do conceito de esterilidade na produção de um lote de medicamento deve estar baseada em termos probabilísticos, considerando-se um processo produtivo adequadamente validado (2,5).

Os métodos de esterilização visam remover ou destruir todas as formas de vida presentes, entretanto, não garantem a inativação de toxinas e enzimas celulares. Eles incluem métodos físicos, como calor úmido, calor seco, filtração e radiação ionizante, e métodos químicos, como gás óxido de etileno. A seleção do procedimento mais apropriado para atingir o nível de garantia de esterilidade depende das características do processo e da natureza, resistência e estabilidade do produto. O conhecimento sobre as possíveis fontes de contaminação e o emprego de medidas para minimizá-las, tanto antes como após o processamento, também contribuem para o êxito da esterilização (5,6).

A esterilidade de medicamentos foi inicialmente requerida em produtos de uso parenteral, como injeções, infusões e implantações. Posteriormente, casos de infecções graves decorrentes do uso de colírios contaminados apontaram para a necessidade de esterilização de preparações oftálmicas. Os produtos parenterais requerem ainda a ausência de pirogênio. A administração endovenosa de medicamentos contendo endotoxinas bacterianas pode induzir múltiplas respostas biológicas no paciente, como febre, calafrios, dor lombar, dores articulares, náuseas, cefaleia, alterações no hemograma, reações imunológicas, liberação de histamina e alterações da permeabilidade capilar (2,6).

Os medicamentos de administração parenteral caracterizam-se não apenas por atributos rígidos de qualidade, mas também por serem frequentemente destinados a pacientes debilitados. Como as preparações injetáveis são diretamente introduzidas nos tecidos e frequentemente apresentam ação geral, sua obtenção impõe condições rigorosas de controle para uma perfeita tolerância tecidual e inocuidade total ao organismo (2,6).

Naturalmente, a principal característica é a esterilidade, mas outros aspectos farmacotécnicos relacionados ao tipo de preparação e à via de administração são importantes. As preparações em veículo aquoso devem ser isotônicas, apirogênicas e apresentar pH próximo à neutralidade, enquanto aquelas em veículo oleoso devem ser preparadas com óleos isentos de acidez. Além

disso, sempre que o injetável for acondicionado em frascos multidoses, é imprescindível a adição de conservantes para evitar possíveis contaminações durante o uso (2,6).

O processamento asséptico seguido de esterilização terminal é o procedimento de escolha para formulações farmacêuticas estáveis. Entretanto, alguns produtos podem não resistir à esterilização terminal e também não podem conter conservantes por questões de estabilidade ou uso do produto. Nestes casos, o processamento asséptico é a estratégia a ser adotada, o qual minimiza a intervenção humana e impõe um conjunto de medidas para que a esterilidade seja garantida, como a validação das etapas de esterilização e limpeza e a realização do teste de *media fill* em todo o processo produtivo (2).

Como os produtos injetáveis e os dispositivos médicos devem apresentar alto grau de garantia de esterilidade, a presença de qualquer microrganismo indicará problemas no controle do processo e na otimização do sistema, como projeto operacional inadequado, falta de sanitização de superfícies, falhas no controle ambiental, contaminação do sistema de água, falhas em filtros de ar e má prática pessoal. Desse modo, a falta da garantia da esterilidade consiste na principal violação das BPF destes produtos (1).

Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S). Em novembro de 2020, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), representado pela Anvisa e pelas Vigilâncias Sanitárias estaduais e municipais, tornou-se o 54º Membro do PIC/S. O PIC/S é um fórum internacional de cooperação entre as Autoridades Reguladoras, para o desenvolvimento, implementação e atualização das normativas referentes às BPF (7,8).

Um longo processo ocorreu desde a solicitação até a concretização do SNVS como membro do PIC/S, o qual foi caracterizado pela implantação e efetivação do Sistema de Gestão da Qualidade dos órgãos de Vigilância Sanitária dos entes federal, estadual e municipal, bem como a participação ativa da Vigilância Sanitária estadual de Minas Gerais e municipal de São Paulo, por exemplo, quanto à auditoria realizada pelos inspetores do PIC/S nesses locais (7,9).

O principal marco regulatório deste processo foi a publicação de diretrizes gerais e instruções normativas de BPF de medicamentos, visando a implementação de um Sistema de Garantia de Qualidade Farmacêutico baseado em princípios de gerenciamento de risco durante todo o ciclo de vida do produto. Neste sentido, novos conceitos e exigências de controle devem ser incorporados em todas as áreas da indústria para a obtenção de processos confiáveis e reprodutíveis e produção de medicamentos eficazes e seguros (3).

A adesão da Anvisa ao PIC/S possibilitou não só a modernização do marco regulatório como também a harmonização dos procedimentos de inspeção das BPF e a qualificação dos inspetores que atuam no Sistema Nacional de Inspeção de Medicamentos. Com isto, espera-se a produção de medicamentos com alto padrão de qualidade e maior reconhecimento e credibilidade das decisões tomadas pelas autoridades reguladoras (8).

Uma legislação harmonizada com o que é exigido ao redor do mundo traz maior segurança para a fabricação dos medicamentos, permite acompanhar as novas tecnologias e garante maior competitividade das empresas situadas em território nacional em relação às empresas localizadas no exterior. Tal harmonização traz paridade de ações entre as Vigilâncias Sanitárias brasileiras e as Vigilâncias Sanitárias de outros países membros do PIC/S (7).

Segundo Morais (2020), as auditorias internacionais relativas ao processo de inspeção em fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos propiciam maiores oportunidades de treinamento, contribuem para a efetividade das inspeções sanitárias e facilitam acordos bilaterais de interesse entre os países (9).

Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos estéreis. A normativa brasileira que trata das BPF de medicamentos é a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 658 de 30 de março de 2022 (3) e suas 14 Instruções Normativas (IN), que tratam de assuntos específicos. A IN 35 de 21 de agosto de 2019 (10) é aquela que dispõe sobre BPF complementares a medicamentos estéreis. Todos esses atos normativos estão harmonizados com as diretrizes estabelecidas pelo PIC/S, conseqüentemente, com as diversas

autoridades regulatórias que compõem esse fórum internacional (3,10).

Em 25 de agosto de 2022, o Anexo I do EMA, que trata das BPF de produtos medicinais estéreis foi revisado e publicado. A revisão do documento foi realizada por um grupo de trabalho composto por inspetores do EMA, bem como por membros do PIC/S, com o objetivo de esclarecer pontos importantes dos guias ICH Q9, que trata da gestão do risco à qualidade e ICH Q10, que trata do sistema de qualidade farmacêutica, além de pormenorizar alguns pontos, como por exemplo, o estudo de validação do processamento asséptico (4,11,12).

Cabe ressaltar que o Anexo I do EMA entrará em vigor na Comunidade Europeia em 25 de agosto de 2023, com exceção do item 8.123, que trata da esterilização de liofilizadores, cuja entrada em vigor ocorrerá em 25 de agosto de 2024 (4).

Seguindo o fluxo natural do processo de revisão dos atos normativos, há uma expectativa que o documento do PIC/S também seja atualizado, e conseqüentemente, a IN 35/2019 também seja submetida a uma revisão e consulta pública, para nova publicação a respeito do tema no país (10,13).

Alguns pontos que merecem destaque na publicação do Anexo I do EMA (4) são o gerenciamento de risco, as estratégias de controle da contaminação e o estudo de validação do processamento asséptico, como será discutido a seguir. Cabe a ressalva de que tais assuntos são contemplados nas normativas brasileiras de BPF de medicamentos desde 2010, mas passaram a ser mais bem entendidos e recomendados a partir da publicação da RDC 301/2019, a qual foi revogada pela norma vigente, a RDC 658/2022 (3,14).

A implementação do gerenciamento de risco da qualidade é fundamental a todos os estabelecimentos, devendo incluir processos, equipamentos, utilidades e atividades de produção, com o objetivo de identificar os riscos existentes, avaliar os riscos potenciais, adotar medidas mitigatórias e verificar se os riscos são aceitáveis, facilitando a tomada de decisões. O processo de gerenciamento de risco

deve ser devidamente documentado e registrado, comunicado às partes envolvidas e monitorado, possibilitando a avaliação de novos fatores de risco que possam surgir durante todo o ciclo de vida do produto (concepção, uso/produção em rotina, descomissionamento), levando-se em consideração diversos aspectos, como instalações, equipamentos, procedimentos, metodologias, dentre outros, para que medidas corretivas e preventivas sejam adotadas (3,15).

O risco de contaminação com partículas, microrganismos e pirogênio é uma das principais preocupações relacionadas à fabricação de pro-

duto farmacêuticos, especialmente os produtos estéreis. Visto que tais riscos são inerentes às diversas etapas do processo produtivo, a adoção das BPF é essencial. Neste contexto, o Anexo I do EMA destaca a necessidade de implementação de uma Estratégia de Controle de Contaminação (*Contamination Control Strategy - CCS*), conforme ilustrado na Figura 1. O objetivo da CCS é definir, monitorar e revisar continuamente todos os pontos críticos de controle, viabilizando, sempre que necessário, a realização de melhorias e alterações em processos, a fim de minimizar os riscos de contaminação (1,2,4).

Figura 1. Estratégia de Controle de Contaminação na fabricação de produtos farmacêuticos.



Adaptado de EuropeanComission (2022) (4)

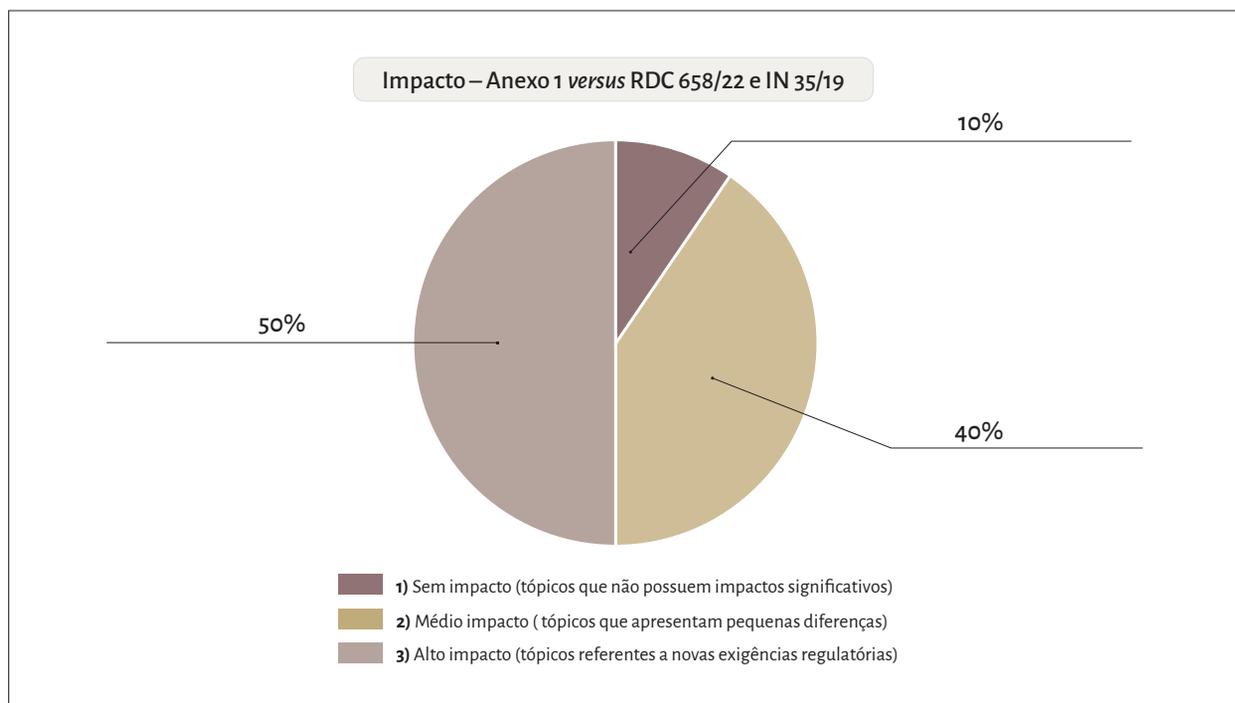
Tabela 1. Correlação dos documentos normativos RDC 658/2022 e IN 35/2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com a nova revisão do Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) sobre Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos estéreis.

Item do Anexo 1 - EMA	RDC 658/2022 e IN 35/2019	Grau de Impacto*
1. Escopo: visão geral do conteúdo do documento, com destaque para o Gerenciamento de risco da qualidade.	Consta a necessidade dos estabelecimentos incorporarem os princípios de gerenciamento de risco, por exemplo, §1º do artigo 7º da RDC 658/2022.	1
2. Princípio: a fabricação de produtos estéreis deve considerar: a) utilidades, equipamentos e processos qualificados, validados e verificados, incluindo novas tecnologias, como Sistemas de Barreira para Acesso Restrito (<i>Restricted Access Barrier Systems - RABS</i>), isoladores, automatização, métodos rápidos, entre outros; b) funcionários devidamente treinados; c) processos e sistemas de monitoramento qualificados, validados e revisados por funcionários treinados; d) matérias-primas e materiais de embalagem controlados e testados. Ênfase é dada ao Gerenciamento de risco e à implementação da CCS.	A IN 35/2019 aborda de forma genérica no artigo 91 a importância da adoção de medidas para minimizar a contaminação durante todas as etapas do processamento. O parágrafo único do artigo 167 menciona que os sistemas de barreira com acesso restrito e os isoladores podem ser benéficos para minimizar intervenções humanas diretas na operação de crimpagem do lacre. Entretanto, o conceito da CCS não está descrito de forma clara e objetiva como no Anexo 1 do EMA.	3
3. Sistema da Qualidade Farmacêutica: abrange requisitos específicos relacionados à fabricação de produtos estéreis, como sistema de gerenciamento de risco capaz de minimizar a contaminação, experiência suficiente na fabricação de produtos estéreis, análise de causa raiz para implementação de ações corretivas e preventivas adequadas, gestão de riscos aplicada à CCS, supervisão efetiva do estado de controle em todo o ciclo de vida do produto, maior atenção aos processos de acabamento, armazenamento e transporte, acesso adequado dos responsáveis às informações de fabricação e qualidade dos produtos estéreis.	O Capítulo II da RDC 658/2022 descreve de maneira abrangente a importância do Sistema da Qualidade Farmacêutica para todos os fabricantes de medicamentos. A IN 35/2019, que é complementar à RDC 658/2022, não traz informações específicas em relação ao Sistema de Gestão da Qualidade para a fabricação de produtos estéreis. Um ponto de destaque no Anexo I é a utilização do gerenciamento de risco para a elaboração e manutenção do CCS, sendo que essa informação não é contemplada na RDC 658/2022 e IN 35/2019.	2
4. Instalações: esse item aborda uma quantidade significativa de requisitos a serem cumpridos na fabricação de estéreis, tais como, as instalações devidamente adequadas aos fins a que se destinam, com os devidos monitoramentos e controles, a fim de evitar a contaminação. É destacado a importância de existir RABS ou isoladores, evitando o contato direto com os processos assépticos, sendo que qualquer outra abordagem de tecnologia deve ser tecnicamente justificada. Outros pontos destacados referem-se às classificações de áreas, entrada e saída de materiais e pessoas, monitoramento das pressões e desinfecção de área.	Alguns pontos de destaque da IN 35/2019, quando comparado ao Anexo I do EMA: - na IN 35/2019 não consta um subitem específico para a utilização dos RABS, consta apenas no artigo 167, parágrafo único, um possível benefício para a utilização desses sistemas. - de forma exemplificativa, o Anexo I informa dos <i>pass-throughs</i> possuírem um sistema de insuflamento de ar, com o objetivo de proteção das áreas mais críticas. De forma geral, sem maiores detalhamentos, o artigo 75 da IN 35/2019 determina a existência de um sistema de fornecimento de ar filtrado nas áreas limpas. - tanto na IN 35/2019 (artigo 89), quanto no Anexo I, consta a obrigatoriedade de esterilização dos desinfetantes utilizados em áreas classificadas como A e B. No entanto, o Anexo I informa que ainda pode ser necessária a esterilização desses desinfetantes, quando utilizados em áreas grau C e D, de acordo com as conclusões do CCS da empresa.	3
5. Equipamentos: é preciso existir documentos que detalham os equipamentos, por exemplo, diagramas, manuais, assim como o Requerimento de Especificação do Usuário, devendo esses equipamentos ser qualificados, monitorados e submetidos a manutenções periódicas. Para processos assépticos, todas as partes que direta e indiretamente entram em contato com o produto devem ser esterilizadas.	O artigo 84 da IN 35/2019 determina a necessidade dos equipamentos serem sujeitos às qualificações e manutenções pertinentes. Em relação à esterilização das partes dos equipamentos que entram em contato direto e indireto com o produto em um processamento asséptico, tanto a IN 35/2019 (artigos 80 a 84) como a RDC 658/2022 (artigos 103 a 113) não são precisas quanto ao tema, no entanto, seguindo as premissas das BPF, entende-se que essa esterilização deve ocorrer.	2

Item do Anexo 1 - EMA	RDC 658/2022 e IN 35/2019	Grau de Impacto*
<p>6. Utilidades: são apresentados requisitos das utilidades (sistemas de água, ar e vapor puro), com o devido gerenciamento de risco, como parte do CCS. Para o sistema de tratamento de água, é mencionado a necessidade de existir um monitoramento contínuo do sistema, com a análise de tendências e o plano de amostragem que deve refletir os requerimentos do CCS. Além disso, determina que o posicionamento dos sensores de monitoramento seja realizado de acordo com o risco.</p>	<p>Diferente do Anexo I, a RDC 658/2022 e IN 35/2019 (artigo 83) não trazem em seu texto normativo, de forma expressa, todos os requerimentos para as utilidades, por exemplo, no texto da norma não é mencionado a respeito do posicionamento dos sensores de monitoramento, a fim de serem posicionados nos locais de maior criticidade, embora essa conduta seja uma premissa das BPF.</p>	2
<p>7. Do pessoal: determina a necessidade de existir funcionários em quantidade suficiente, qualificação adequada, treinados e com experiência no processo de fabricação de estéreis. Além disso, há alguns requisitos específicos, por exemplo, quanto ao acesso de pessoas não qualificadas às áreas, necessidade de existir um monitoramento dos operadores que acessam as áreas de produção, não permitir o acesso às áreas limpas de objetos alheios ao processo de fabricação (joias, maquiagem, entre outros). Há um detalhamento quanto à vestimenta a ser utilizada nas áreas, com destaque para aquelas que são reutilizáveis, sendo que para essas há a obrigatoriedade de existir estudos de qualificação, que determinem a frequência de trocas, bem como o estabelecimento de testes para a verificação de sua conformidade, que pode não ser identificada somente pela inspeção visual. Outro ponto de destaque está na qualificação do processo da lavanderia que irá limpar as vestimentas reutilizáveis, de modo a não danificá-las e/ou ser fonte de contaminação. É mencionado ainda a questão dos funcionários de áreas limpas terem movimentos lentos, controlados e metódicos, de modo a não promover o aumento da quantidade de partículas. Nesse ponto, é citada a revisão dos estudos de visualização do fluxo de ar, considerando-os como parte do programa de treinamento dos funcionários.</p>	<p>A IN 35/2019, entre os seus artigos 54 a 66, determina os requisitos para os funcionários que trabalham em áreas limpas de produção de medicamentos estéreis, sendo que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - da mesma forma que o Anexo I, a referida Instrução Normativa determina que um número limitado de funcionários trabalhem em áreas limpas, necessidade de treinamentos, não utilização de objetos alheios ao processo de fabricação em áreas limpas e recomenda uma lavanderia dedicada às vestimentas das áreas limpas. - um ponto impactante do Anexo I, que não está expresso na IN 35/2019, é a necessidade de estudos que demonstrem a frequência da troca das vestimentas, bem como testes adicionais para verificar o grau de impacto, além da inspeção visual. Além disso, a necessidade de qualificação do processo da lavanderia é um outro ponto de destaque, não expresso da referida Instrução Normativa, mas que está totalmente alinhado com a ideia das BPF. 	3
<p>8. Produção e Tecnologias Específicas: há a divisão de produtos esterilizados terminalmente e por preparação asséptica, devidamente avaliado no CCS. Deve existir uma lista das intervenções qualificadas e permitidas, que possam ocorrer durante o processo de produção. Caso venha a ocorrer intervenções não autorizadas, essas devem ser aprovadas pela Unidade da Qualidade, além de serem avaliadas na liberação dos lotes. Deve ser estabelecido o tempo máximo para o processo de fabricação asséptica.</p> <p>Quanto à utilização de métodos de inspeção automática, estes devem estar validados, sendo necessário realizar análise de tendência dos dados gerados, para a tomada de ações. Os indicadores biológicos utilizados, seja na validação ou no monitoramento do processo de esterilização, devem ser submetidos a controles positivos. No documento, constam os requisitos para a esterilização por: calor seco, vapor puro, radiação, óxido de etileno e filtração. Outros requisitos constantes estão relacionados à Liofilização, <i>Single Use, Blow-Fill-Seal e Form-Fill-Seal</i>. Um ponto de destaque está no requisito para a esterilização dos liofilizadores (item 8.123).</p>	<p>Quando da comparação da IN 35/2019, com os requisitos do Anexo I, constata-se um maior detalhamento desse último.</p> <p>Além disso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - destaca-se a importância dos estabelecimentos terem todas as intervenções no processo asséptico mapeadas e aprovadas. Quanto ao assunto, a IN 35/2019, em seu artigo 45, inciso V, menciona uma “atenção particular” para as intervenções nas zonas críticas dos equipamentos, quando da utilização da tecnologia de sopro, envase e selagem. Ou seja, de forma expressa, não há maiores detalhamentos dos requisitos quanto às intervenções na área de produção. - em relação à liofilização, a IN 35/2019 determina alguns requisitos em relação a transferência dos frascos (artigo 52) e classificação da área para os frascos parcialmente fechados (artigo 159), não trazendo maiores requisitos. 	3
<p>9. Monitoramento Ambiental e de Processo: quanto ao monitoramento ambiental, esse deve ser realizado de acordo com os riscos identificados, com a determinação dos pontos críticos de monitoramento. Além disso, é necessário levar em consideração os estudos de visualização do fluxo de ar, sendo que os riscos devem ser revisados constantemente. Os limites de alerta e ação devem ser estabelecidos.</p> <p>Em relação ao estudo de Simulação do Processo Asséptico, o documento determina uma quantidade significativa de requerimentos a serem seguidos, com destaque para não existir contaminação no estudo, para que o mesmo seja considerado aprovado (item 9.46).</p>	<p>Tanto a RDC 658/2022 (artigo 243, inciso VI), quanto a IN 35/2019 (artigo 9, parágrafo único) são genéricas ao estabelecer os requisitos para o monitoramento ambiental.</p> <p>Em relação ao estudo de Simulação do Processo Asséptico, além da IN 35/2019 trazer de forma não detalhada os requisitos (artigos 93 a 96), há uma diferença nos critérios de aceitação entre ambos os documentos, pois a depender da quantidade de unidades envasadas, pode um determinado estudo ser aprovado, mesmo tendo uma unidade contaminada, desde que devidamente justificado (IN 35/2019, artigo 96, §2º, inciso II), critério esse não previsto no Anexo I.</p>	3

Item do Anexo 1 - EMA	RDC 658/2022 e IN 35/2019	Grau de Impacto*
10. Controle de Qualidade: destaca a necessidade de existir funcionários treinados e com experiência na área de microbiologia, manutenção da esterilidade, monitoramento ambiental e conhecimento do processo. É destacada a questão da liberação paramétrica e que o teste de esterilidade é mais um dos critérios a serem observados para a garantia da esterilidade de um lote, mas não o único requisito a ser observado. Quando da utilização de testes rápidos, por exemplo, quando o produto possui um prazo de validade curto, esses testes devem ser validados.	A IN 35/2019, entre os seus artigos 170 e 172, determina alguns requisitos para o controle de qualidade, quando esse realiza as atividades de produtos estéreis. Existem alguns requisitos quanto ao teste de esterilidade e liberação paramétrica. Porém, não há determinações quanto aos testes rápidos, assim como não existem requisitos específicos para os colaboradores que trabalham no controle de qualidade, por exemplo, serem qualificados quanto ao monitoramento ambiental.	2

Figura 2. Impactos do Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) versus RDC 658/2022 e IN 35/2019.



A Figura 2 apresenta o resultado final da análise comparativa dos impactos do Anexo I do EMA frente a RDC 658/2022 e a IN 35/2019.

Quando comparado os atos normativos atuais, a citar a RDC 658/2022 (3) e IN 35/2019 (10), diante da publicação do Anexo I do EMA (4), pode ser observado um alto impacto normativo, seja pelo maior detalhamento de itens importantes (por exemplo, monitoramento ambiental), seja pela introdução de novas exigências (por exemplo, nos estudos de simulação do processo asséptico). As exigências constantes no Anexo I mostram

uma perspectiva das próximas atualizações que podem ocorrer na IN 35/2019 (10), tendo em vista a inserção do Brasil no PIC/S, sendo este composto por países da União Europeia.

Neste sentido, é importante que os setores regulados e reguladores estejam cientes dos contextos internos e externos, a fim de compreender as novas exigências e antever as adequações necessárias. Para isto, o Sistema de Gestão da Qualidade deve ser devidamente implementado e estruturado, com as responsabilidades claramente definidas e a gestão de conhecimento dos processos formalizadas.

CONCLUSÃO

A revisão do Anexo 1 do EMA revela o aprofundamento dos quesitos necessários à fabricação segura de produtos medicinais estéreis, com recomendações e exigências que visam garantir o nível de esterilidade e atingir altos padrões de qualidade.

Os avanços em tais diretrizes refletem a evolução e inovação de tecnologias e processos nesta área, principalmente em relação ao processamento asséptico, às tecnologias de barreira e aos requisitos para salas limpas e validação de limpeza. Além disso, os conceitos de gerenciamento de risco

durante o ciclo de vida do produto e a necessidade de estratégias de controle de contaminação são evidenciados.

Por fim, é importante destacar que as inspeções em estabelecimentos farmacêuticos possuem como objetivo constatar, de forma amostral, o cumprimento dos requisitos regulatórios, que são as exigências mínimas a serem cumpridas. Seguindo as premissas das BPF, espera-se que os estabelecimentos aprimorem cada vez mais os seus processos, de forma complementar às normativas, visando a mitigação dos riscos inerentes a qualquer processo de fabricação, a fim de disponibilizar medicamentos seguros e eficazes a toda a população.

REFERÊNCIAS

- Jimenez L. Microbial diversity in pharmaceutical product recalls and environments. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2007;61(5):383-99.
- Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- BRASIL. Dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução RDC nº 658, de 30 março de 2022. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 62, 31 de março de 2022. Seção 1. p. 320-30.
- EC. Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels: European Commission, 2022.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed., Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.
- Prista LN, Alves AC, Morgado, R. Tecnologia Farmacêutica. 7ª ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S. 2020. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmacautica-2013-pic-s>
- CRF-SP. Inspeção farmacêutica [Internet]. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. 2020. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/11555-coopera%C3%A7%C3%A3o-em-inspe%C3%A7%C3%A3o-farmac%C3%AAutica-%E2%80%93-pic-s.html>
- Morais ILA. O impacto das auditorias internacionais no Sistema Estadual de Vigilância Sanitária de medicamentos. *BEPA Bol Epidemiol Paul.* 2020;17(193):13-24.
- BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos estéreis. Instrução Normativa nº 35, de 21 de agosto de 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 162, 22 de agosto de 2019. Seção 1. p. 74.
- ICH. Manual Tripartite Harmonizado do ICH – Gestão do Risco à Qualidade Q9. Versão atual da Fase 4. International Conference on Harmonization, 2005. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/arquivos/1558json-file-1>
- ICH. Manual Tripartite Harmonizado do ICH - Sistema de Qualidade Farmacêutica Q10. Versão atual da Fase 4. International Conference on Harmonization, 2008. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/arquivos/1559json-file-1>
- PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal Products - Annexes. PE 009-16 (Annexes), Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention Secretariat, 2022. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://picscheme.org/docview/4590>

14. Vogler M, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha Filho MSS. As Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e suas determinantes. *Vigil Sanit Debate*. 2017;5(2):34-41. DOI:10.22239/2317-269X.00918
15. Alsaidalani R, Elmadhoun B. Quality risk management in pharmaceutical manufacturing operations: case study for sterile product filling and final product handling stage. *Sustainability*. 2022;14(15):9618. DOI:10.3390/su14159618
16. Azab WE. Contamination Control Strategy: Implementation Road Map. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2021;75(5):445-453. DOI:10.5731/pdajpst.2020.012385
17. oSandle T. Establishing a contamination control strategy for aseptic processing. [Internet]. South San Francisco: American Pharmaceutical Review; 2017 [citado em 8 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/335458-Establishing-a-Contamination-Control-Strategy-for-Aseptic-Processing/>

Avaliação farmacognóstica de *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae)

Pharmacognostic evaluation of the Pereskia aculeata Mill. (Cactaceae)

Recebido em: 19/12/2022

Aceito em: 31/01/2023

Isaac Pereira CRAVALHEIRO¹; Luciana Erzinger Alves de CAMARGO^{1,2}; Daniel Brustolin LUDWIG²

¹Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO. Alameda Élio Antonio Dalla Vecchia, 838, Bairro Vila Carli, CEP 85040-167. Guarapuava, PR, Brasil.

²Centro Universitário Guairacá - UNIGUAIACÁ. Rua XV de Novembro, 7050, Centro, CEP 85010-000. Guarapuava, PR, Brasil. E-mail: dludwig78@gmail.com

E-mail: dludwig78@gmail.com

ABSTRACT

Pereskia aculeata Mill belongs to the Cactaceae family and is popularly known as ora-pro-nobis. This plant occurs in arid or slightly arid regions, such as Caatinga, Cerrado, and Atlantic Forest. It is widely used in food due to its high nutritional content of proteins, vitamins, essential amino acids, and rich in phenolic compounds, presenting antioxidant, antibacterial, antifungal, and healing activity. This work aims to evaluate the morphology, anatomy, and presence of phenolic compounds in samples of plants cultivated and known to be of the species *P. aculeata*, to contribute to the identification of the plant. The leaves are elliptical to lanceolate shape, flat, wedged base, fleshy and glabrous, with dark green coloring. The leaf blade presents uni-stratified epidermis, palisade and spongy parenchyma, paracitic stomata, amphistomatic, calcium oxalate crystals, and mucilage cells. Its stem has a cylindrical characteristic, well developed and woody, with uni-stratified epidermis, central xylem and phloem. In tannin tests, precipitation was observed in the reactions; in anthraquinone tests, turbidity was observed. The morphoanatomical study of the leaf and stem contributes to the identification process. However, more tests are necessary, in addition to an exsiccata, for the correct determination that the plant used is actually *P. aculeata*.

Keywords: ora-pro-nóbis; medicinal plants; antioxidant activity.

RESUMO

A espécie *Pereskiaaculeata*, conhecida popularmente como ora-pro-nóbis pertence à família das Cactaceae, e é encontrada em regiões áridas ou levemente áridas, como por exemplo Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica. É amplamente utilizada na alimentação devido ao seu alto teor nutricional em proteínas, vitaminas, aminoácidos essenciais, além de ser rica em compostos fenólicos, apresentando atividade antioxidante, antibacteriana, antifúngica e cicatrizante. Esse trabalho teve como objetivo

avaliar a morfologia, anatomia e a presença de compostos fenólicos em amostras de plantas cultivadas e conhecidas como sendo da espécie *P. aculeata*, para contribuir para o processo de identificação da planta. Suas folhas são simples, com formato elíptico a lanceolado, planas, base cuneada, carnosas e glabras, com coloração verde escura. Na lâmina foliar apresenta epiderme uniestratificada, parênquima paliçádico e esponjoso, estômatos paracíticos, anfiestomáticos, cristais de oxalato de cálcio, células de mucilagem. Seu caule tem característica cilíndrica, bem desenvolvida, lenhoso, com epiderme uniestratificada, xilema e floema. Nos testes de taninos foi observada a precipitação nas reações e nos testes de antraquinonas pode-se observar a turvação, dados que indicam a presença desses compostos. O estudo morfoanatômico de folha e caule realizados contribuem no processo de identificação, porém, mais ensaios são necessários, além de uma exsicata para a correta determinação de que a planta utilizada é realmente a *P. aculeata*.

Palavras-chave: Ora-pro-nóbis; plantas medicinais; atividade antioxidante.

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios, o ser humano recorre à natureza para o tratamento de doenças. Com início estimado no período neolítico, onde humanos observavam as ações de outros animais com algumas plantas e, com isso, começaram com a inserção de plantas na alimentação e a realização de práticas medicinais (1, 2).

A história traz diversos achados da utilização de plantas pelo ser humano, por exemplo, o escrito de Shen Nung, considerado o registro mais antigo contendo plantas medicinais, escrito na China em 2800 a.C. O comércio de produtos naturais dos cretenses em 2000 a.C., o Papiro de Ebers (1500 a.C.), considerado como um dos documentos mais importantes da cultura médica (3, 4).

Em escala mundial, cerca de 80% das pessoas já fez ou faz uso de plantas medicinais para algum tratamento de saúde. Com isso, podemos afirmar que é a principal matéria-prima utilizada na prática da medicina popular (2, 5). Em uma análise realizada nos registros de novos medicamentos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) entre os anos de 1981 e 2006, mais de 50% dos medicamentos aprovados eram derivados direta ou indiretamente de produtos naturais, o que indica uma importância significativa da realização de estudos da utilização de plantas no tratamento de morbidades (2, 5).

O Brasil é propício para a pesquisa em plantas medicinais, porque além do vasto conhecimento na

utilização de plantas herdado dos povos nativos, o país possui o maior território de biodiversidade do mundo, onde pode-se estudar o grande acervo de informação, uso e ação de produtos naturais medicinais (6).

O gênero *Pereskia*, pertence à família das Cactaceae, e as espécies mais utilizadas e de maior importância são *Pereskiaaculeata* e *Pereskia grandifolia* (7). Ambas são utilizadas na alimentação, devido ao seu alto teor nutricional, principalmente a *P. aculeata*, enquanto a *P. grandifolia*, e as demais espécies, são comumente utilizadas como plantas ornamentais, cercas vivas e paisagismo (7).

A *P. aculeata*, é conhecida popularmente como ora-pro-nóbis, nome que vem do latim, que significa “rogaí por nós”, mas também pode ser conhecida, como rosa-madeira, rogaí-por-nós, dentre outros. É comum em regiões áridas ou levemente áridas, como por exemplo, a Caatinga, o Cerrado e a Mata Atlântica, podendo ser encontrada desde a Argentina até o estado da Flórida nos EUA. No Brasil, é comumente encontrada na região nordeste, contemplando todos os estados, na região centro-oeste, no estado de Goiás, e em toda a região sul e sudeste (8).

A ora-pro-nóbis vem sendo estudada devido ao seu amplo uso na alimentação, pois possui teor proteico facilmente digerível, rica em aminoácidos essenciais, principalmente em lisina. São encontrados também metionina, fenilalanina, isoleucina, leucina, valina e treonina. Estudos

indicam a sua utilização para tratamento de doenças, por meio de seu extrato para a produção de pomadas cicatrizantes e para queimadura, demonstrando um resultado positivo em ambos os usos (7). Apresenta atividade antimicrobiana, tendo ação contra bactérias Gram positivas e Gram negativas (9).

Pereskia aculeata é rica em compostos fenólicos, agentes redutores responsáveis pela ação antioxidante. Estes compostos apresentam resultados significativos nos testes de 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) e β -caroteno/ácido linoleico (7).

A avaliação de componentes da folha, mostrou que são fontes de fibras, minerais, proteínas, compostos bioativos, ferro, cálcio. Possuem em sua composição antinutrientes, como por exemplo, os taninos, conhecidos por sua capacidade de interagir, dificultando na digestibilidade, atrapalhando a absorção de proteínas, carboidratos, lipídeos, vitaminas e minerais, mas seu consumo diário não traz riscos à saúde (10,11).

A morfologia de *P. aculeata* vem sendo estudada para que se possa encontrar características suficientes para a identificação das diferentes espécies (12). Com isso foi feita avaliação de plantas conhecidas e utilizadas na região de Guarapuava, determinando suas características morfológicas e anatômicas e se há ou não a presença de compostos fenólicos em amostras que a população acredita ser da espécie *P. aculeata*, para futuramente realizar análises mais consistentes e depósito da amostra em herbário.

MÉTODO

Foram coletadas as partes aéreas da planta estudada, em abril de 2021, na cidade de Guarapuava, Paraná, Brasil. Foi realizada a secagem em parte das folhas, por meio do método ao natural, colocando as partes aéreas em papel e prensando, durante 10 dias, trocando o papel todos os dias.

Para as análises morfoanatômicas, foram utilizadas as folhas e caule *in natura* da planta,

sendo realizado o corte à mão livre, de maneira transversal no caule e na folha, e corte longitudinal da face adaxial e abaxial das folhas. Em seguida os cortes foram embebidos em solução de hipoclorito 2%, por um período de 10 minutos; na sequência, foi colocado em lâmina com numeração, adicionado uma gota de água destilada, lamínula e realizado a leitura a fresco (13).

No processo de extração foram utilizadas as folhas *in natura*, e as secas para comparação. As folhas foram maceradas em etanol 70%, acetona 80% e água, na proporção 1:20, massa de material / volume de solvente, por um período de 3 dias, seguido de filtração com papel filtro (13).

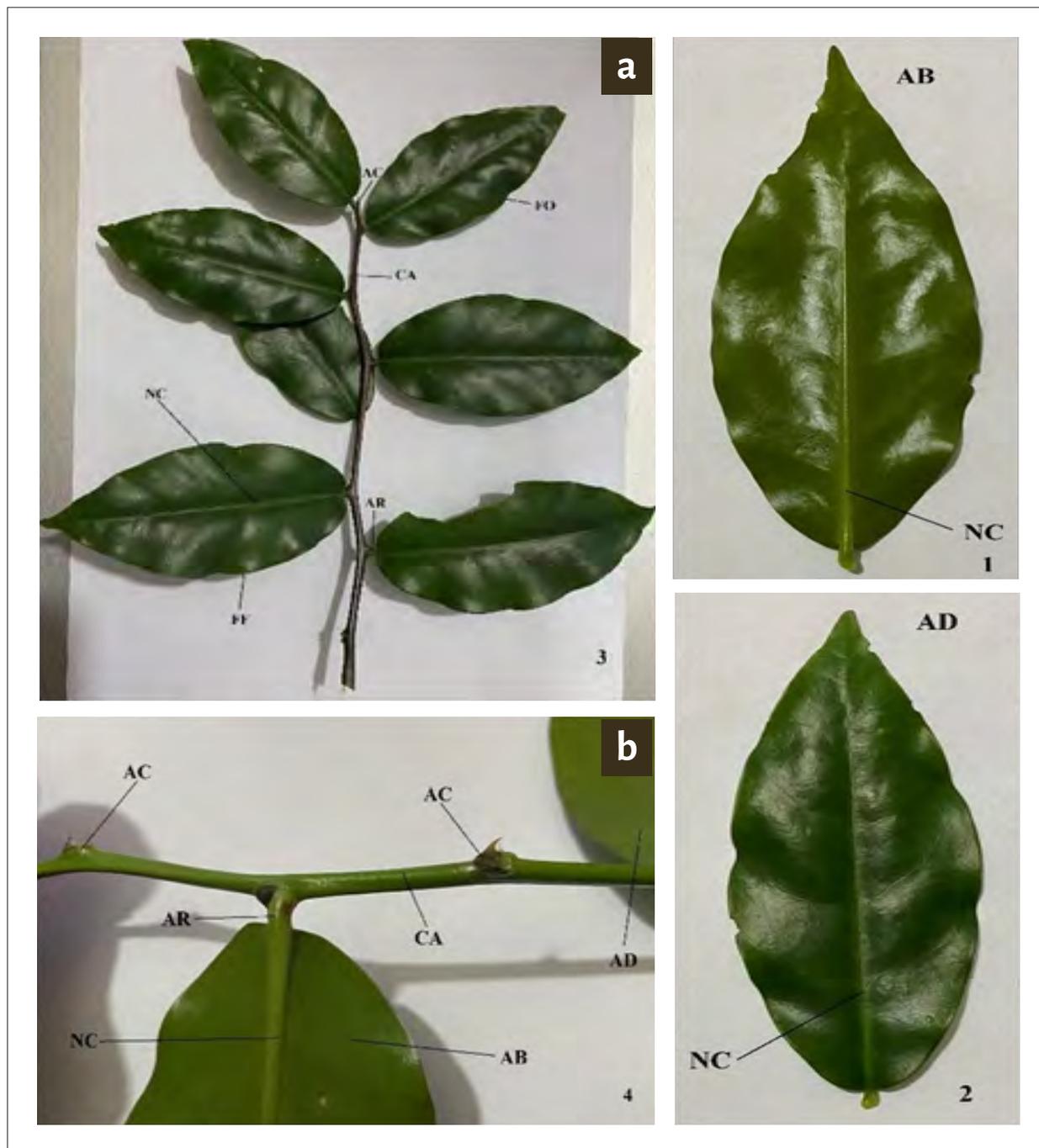
Para a pesquisa de antraquinonas livres, foi utilizada a reação de Bornträger direta, onde foi colocado um pequeno fragmento da parte aérea da planta cortado a mão em um tubo de ensaio, em seguida, adicionado 5 mL de solução de hidróxido de amônio (NH_4OH), agitado, aguardando 5 minutos para reação (14).

Para pesquisa de compostos polifenólicos tânicos, foram realizadas três reações de identificação. Na primeira reação, foram adicionados 5 mL do extrato aquoso em três tubos de ensaio, numerados, em seguida adicionado 1 mL de solução de acetato básico de chumbo a 10%, no tubo 1; 1 mL de solução de acetato de cobre a 4%, no tubo 2; 1 mL de solução de cloreto férrico a 2%, no tubo 3. Cada um dos três tubos foi misturado individualmente, por fim os tubos ficaram em repouso por cinco minutos, para visualizar os resultados das reações (15).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As plantas do gênero *Pereskia*, são plantas com características de trepadeiras e geralmente atingem de 3 a 10 metros de altura, podendo chegar até 30 metros se a vegetação permitir, apresentando uma base ereta, com saída irregular de galhos partindo do caule (Figura 1a). O caule apresenta característica lenhosa, com a presença de acúleos curvos (Figura 1b) (12, 16).

Figura 1. Morfologia de folhas e caule de *Pereskia aculeata* Mill (Cactaceae)



CA= CAULE, AC= ACÚLEO, AD= FACE ADAXIAL, AB= FACE ABAXIAL, NC= NERVURA CENTRAL, FO= FOLHA, AR= ARÉOLAS.

As plantas do gênero *Pereskia*, são plantas com características de trepadeiras, geralmente atingem de 3 a 10 metros de altura, mas podem chegar até 30 metros se a vegetação permitir, apresentando uma base ereta, com saída irregular de galhos partindo do caule (Figura 1a). Seu

caule apresenta característica lenhosa, com a presença de acúleos curvos (Figura 1b) (12, 16).

As plantas da família Cactaceae, são plantas sem folhas desenvolvidas, fortemente suculentas, mas as representantes do gênero *Pereskia*, são uma exceção, pois estas apresentam folhas sim-

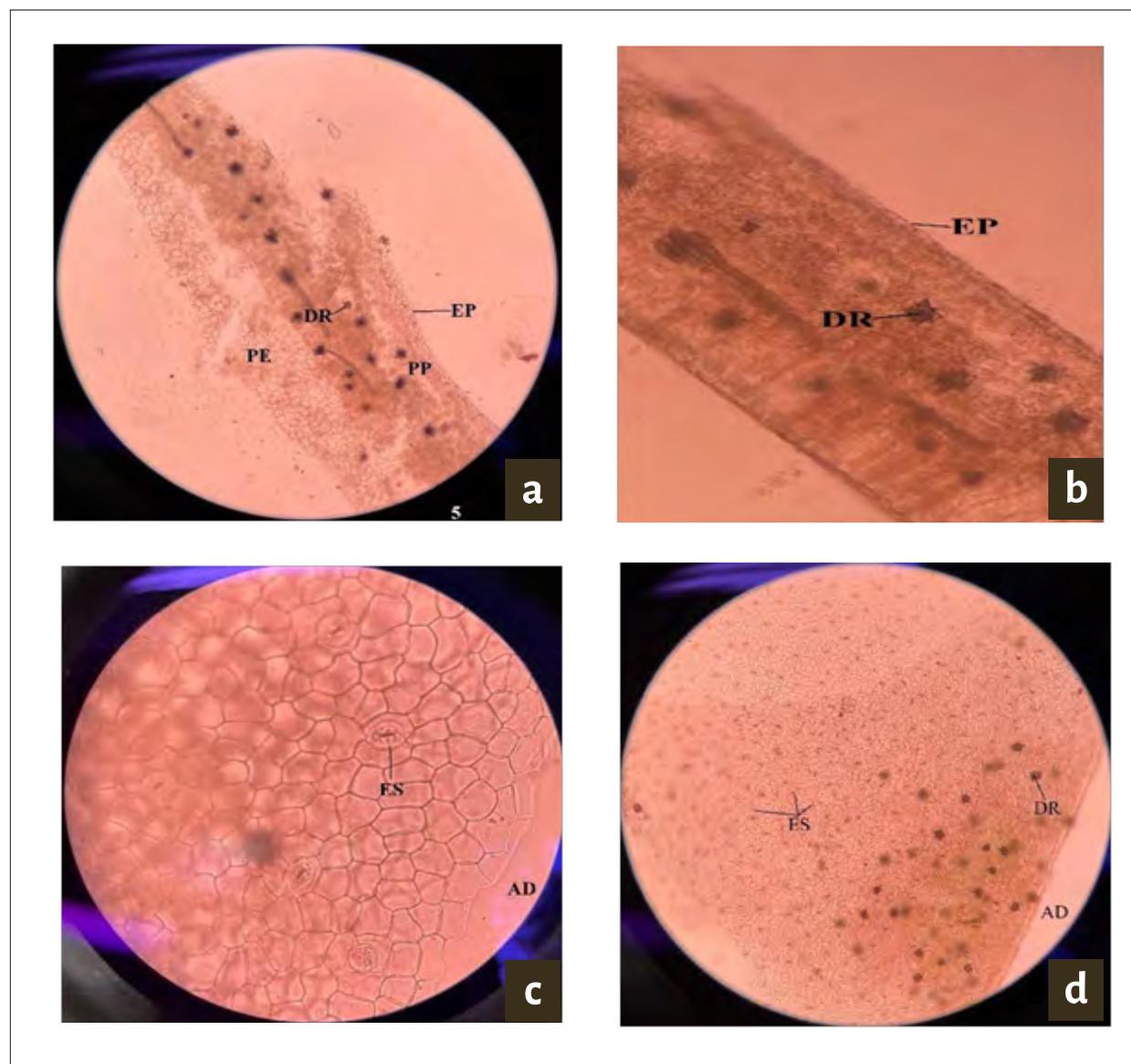
ples, partindo das aréolas, com formato elíptico a lanceolado, planas, com sua base cuneada, carnosas e glabras, com coloração verde escura, concolores, ou até levemente arroxeadas na face abaxial (Figura 1c) (12, 16).

Nesse contexto, o espécimen estudado apresentou características concordantes com o encontrado na literatura para o gênero, como demonstrado na Figura 1 (a-d). A lâmina foliar apresentou epiderme uniestratificada, com a presença de parênquima paliçádico e parênquima esponjoso,

sendo o paliçádico pouco diferenciado (Figuras 2a, 2b) (12, 17, 18). Na face adaxial foram observadas células com parede celular reta e espessa, e na face abaxial, a presença de células com contorno ondulado e relativamente menores que as da face adaxial (Figuras 2c, 2d, 3a) (18).

Foi possível observar estômatos paracíticos, dados que vão de encontro com outros estudos realizados com esse gênero, onde relatam somente a presença de estômatos paracíticos, anfiestomáticos (12, 17, 18).

Figura 2. Corte histológico transversal e longitudinal de folha de *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae)

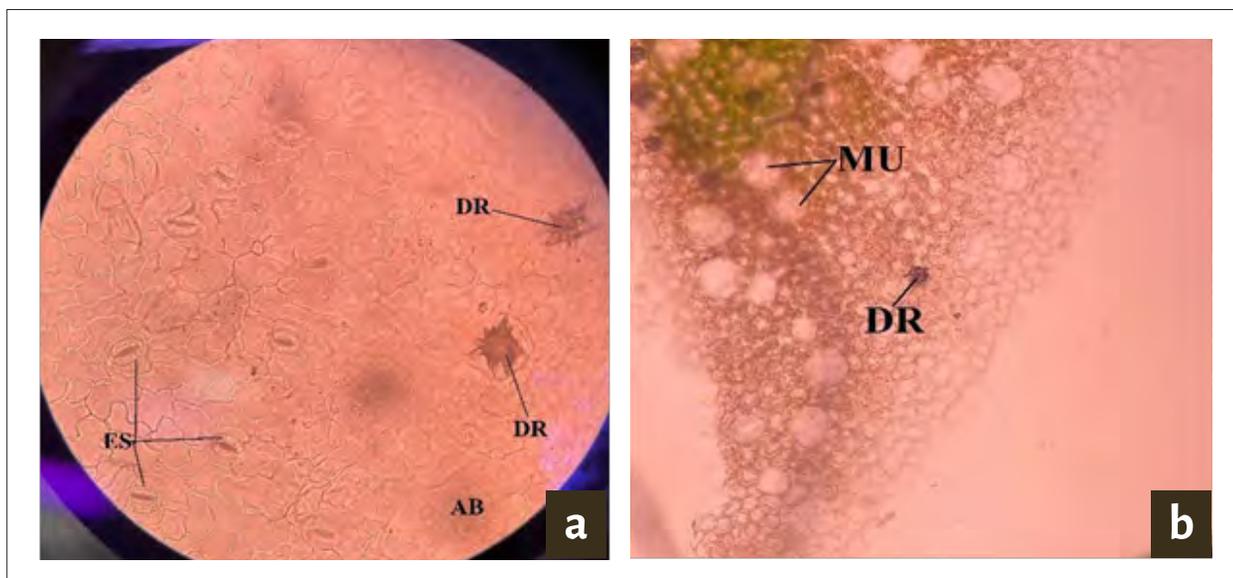


ES= ESTÔMATO, DR= DRUSA, AD= ADAXIAL, PP= PARÊNQUIMA PALIÇÁDICO, PE= PARÊNQUIMA ESPONJOSO, EP= EPIDERME.

Foi observada uma maior concentração de estômatos na face abaxial, que na face adaxial (Figuras 2d, 3a), dado que condiz com o estudo de Paula (2018), relação associada à exposição solar, pois ocorre o aumento estomático de plantas nestas condições, melhorando assim, a ação dos estômatos nas suas atividades, como trocas gasosas e transpiração (18). Como nos

estudos realizados com o gênero, foi observada a ocorrência de idioblastos com drusas de oxalato de cálcio, e grandes células isodiamétricas de mucilagem, estruturas comuns na família (Figuras 3a, 3b), responsáveis pela defesa mecânica e herbívora, suporte estrutural, manutenção de equilíbrio iônico e reserva de cálcio (12, 17).

Figura 3. Corte histológico transversal de folha de *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae).



ES= ESTÔMATO, DR= DRUSA, AB= ABAXIAL, MU= CÉLULAS DE MUCILAGEM.

A detecção dessas estruturas contribuiu significativamente para a diferenciação e identificação das espécies, pois *P. aculeata* apresenta simultaneamente células secretoras de mucilagem e drusas, enquanto alguns representantes do gênero *Pereskia* apresentam drusas em locais diferentes, na região subepidérmica, e não apresentam estruturas secretoras de mucilagem, facilitando a diferenciação (12, 17).

A organização caulinar dos cactos, apresentam características achatadas, que conseqüentemente lembra o aspecto da folha, mas se torna espesso e suculento, assumindo a função da fotossíntese e reserva de água (12).

O caule do espécimen estudado apresentou característica cilíndrica, bem desenvolvido, lenhoso, com epiderme uniestratificada, com o xilema e o floema centrais, dados condizentes com o encontrado na literatura (12, 17).

Durante o processo de extração, foi observada a diferença na coloração em cada extrato, diferenciando nas amostras de mesmo solvente, com a planta *in natura* ou seca, e nas amostras de solventes distintos.

A clorofila A, principal e mais abundante nas plantas, é responsável por fornecer a coloração verde às folhas e está diretamente relacionada com a fotossíntese. A clorofila B é encontrada em menor quantidade e auxilia ampliando a captação dos raios solares para que a fotossíntese aconteça, podendo ser facilmente convertida em clorofila A (19, 20). Os carotenoides, são de suma importância nos vegetais para fornecer a proteção necessária para a planta contra os raios UV, possui sua coloração vermelha, amarela e laranja. Já para os seres humanos, é importante fonte nutricional como precursor da vitamina A (19, 21).

As antocianinas são responsáveis por fornecer a variedade na coloração dos vegetais, pois podem variar do vermelho ao violeta/azul, além da sua função importante na dieta humana, por conta da sua importantíssima ação antioxidante, agindo na prevenção de diversas doenças (19, 22).

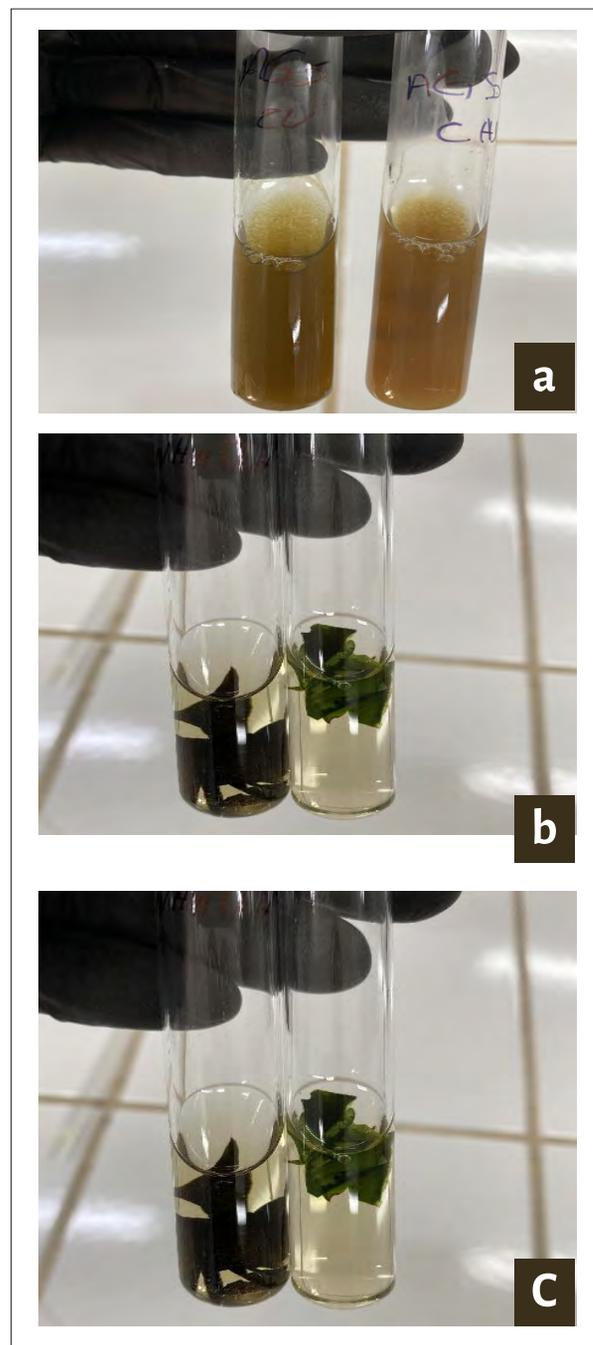
Estes pigmentos presentes nas plantas são facilmente extraídos utilizando dos solventes orgânicos. Dentre os mais utilizados podem ser citados etanol, metanol e acetona e uma mistura de etanol, acetona e água. Diante disso, a diferença de coloração observada no teste de extração realizada, indica uma maior afinidade de certos compostos, por certos solventes, fazendo com que ocorra essa diferença de coloração.

Os compostos fenólicos, trazem diversos benefícios para a saúde; diversos estudos clínicos, epidemiológicos e *in vitro* que demonstram os efeitos positivos pela ingestão de frutas, legumes e verduras que são ricos em compostos fenólicos, pois são responsáveis por retardar os efeitos dos processos degenerativos celulares, sendo amplamente utilizado no tratamento de complicações causadas por doenças como diabetes, aterosclerose e doenças autoimunes. Essa ação positiva contra essas doenças ocorre devido a sua ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, anticarcinogênica (19, 23, 24).

Segundo a literatura, *P. aculeata*, apresenta alta concentração de compostos fenólicos (7). De acordo com Garcia e cols (2019), dez compostos fenólicos podem ser encontrados na espécie: dois derivados do ácido cafeico e oito flavonoides, quercetina, caempferol, e derivados do glicosídeo isorhamnetina (19, 23, 24).

Com os testes realizados com extrato seco (Figura 4a) pode ser observado resultado positivo antraquinonas e taninos. Em ambos os testes de extrato *in natura* pode ser notada a precipitação, nos testes com acetato de cobre e acetato básico de chumbo, em ambos pode-se observar a turvação (Figura 4b), indicando positivo para taninos. Com as amostras de planta seca e *in natura* para pesquisa de antraquinonas, utilizando a reação de Bornträger direta, pode ser observada coloração rósea, indicando positivo para a presença de antraquinonas nas amostras (Figura 4c).

Figura 4. Testes para compostos fenólicos, antraquinonas e taninos para amostra de folhas de *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae)



Fonte: 4a: Teste para taninos, reação com acetato de cobre e acetato básico de chumbo em amostra extraído das folhas secas com água como solvente. **4b:** Teste para taninos, reação com acetato de cobre e acetato básico de chumbo em amostra extraído das folhas *in natura* com água como solvente. **4c:** Reação de Bornträger direta, utilizando amostra de folhas secas e *in natura* respectivamente.

CONCLUSÃO

No estudo morfoanatômico de folha e caule da planta conhecida e utilizada como sendo a espécie *P. aculeata*, foram observadas características macroscópicas e microscópicas da folha, apresentando epiderme uniestratificada, drusas, células de mucilagem, presença de estômatos paracíticosanfistomáticos, características de adaptação celular da

planta devido ao ambiente em que se desenvolve. Porém foram observados alguns resultados que são comuns em demais gêneros da família, que não podem ser utilizados para realizar a taxonomia. Com isso, são necessários mais estudos com as plantas utilizadas na região, para que se possa encontrar compostos ou componentes específicos da espécie, além de uma correta identificação botânica através de uma exsicata.

REFERÊNCIAS

- Hoffmann R, Anjos M. Construção Histórica do Uso de Plantas Medicinais e sua Interferência na Socialização do Saber Popular. *Guajú*2018;4:142-163. DOI: 10.5380/guaju.v4i2.58151.
- Ferreira V, Pinto A. A fitoterapia no mundo atual. *Quím Nova*. 2010;33:1829-1829. DOI: 10.1590/s0100-40422010000900001.
- Almeida; MZ. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. In: *Plantas Mediciniais* [online]. 3rd ed. Salvador: EDUFBA, 2011, pp. 34-66. ISBN 978-85-232-1216-2. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/xf7vy/pdf/almeida-9788523212162-03.pdf>
- Marques; VRB. Do espetáculo da natureza à natureza do espetáculo: boticários no Brasil setecentista. Campinas: Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Campinas; 1998. Tese
- Firno WCA, Menezes VJM, Passos CEC, Dias CN, Alves LPL, Dias ICL, Santos Neto M, Olea RSG. Contexto Histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *CadPesq*. 2011;18:90-95.
- Leão RBA, Ferreira MRC, Jardim MAG. Levantamento de plantas de uso terapêutico no município de Santa Bárbara do Pará. *Rev Bras Farm*. 2007;88:21-25.
- Souza LF. Aspectos fitotécnicos, bromatológicos e componentes bioativos de *Pereskia aculeata*, *Pereskia grandifolia* e *Anredera cordifolia*. Porto Alegre: Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014. Tese.
- Telles CC, Matos JMM, Madeira NR, Mendonça JL, Botrel N, Junqueira AMR, Silva DB. *Pereskia aculeata*: ora-pro-nobis. In: Vieira RF, Camillo J, Coradin L, editores. *Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: Região Centro-Oeste*. Brasília, DF: MMA, 2016. (Série Biodiversidade; 44):280-289.
- Pimenta PC, Belo TCA, Vanzele PAR, Nasser TF, Santos HCAS, Bani GMAC. Avaliação da capacidade antimicrobiana do óleo essencial de *Pereskia aculeata* interação com microrganismos encontrados em jalecos de profissionais de saúde. *Braz J Dev*. 2020;6:40046-40058. DOI:10.34117/bjdv6n6-514.
- Almeida MEF, Corrêa AD. Utilização de cactáceas do gênero *Pereskia* na alimentação humana em um município de Minas Gerais. *Cienc Rural*. 2012;42(4):751-756. DOI:10.1590/S0103-84782012000400029.
- Benevides CMJ, Souza MV, Souza RDB, Lopes MV. Fatores antinutricionais em alimentos: revisão. *Segur Aliment Nutr*. 2011;18(2):67-79. DOI:10.20396/san.v18i2.8634679.
- Squena AP, Santos VLP, Franco CRC, Budel JM. Análise Morfoanatômica de Partes Vegetativas Aéreas de *Pereskia aculeata* Mill., *Cactaceae*. *SAU*. 2012;8:189-207.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6a ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.
- SBFgnosia. Análise de Antraquinonas. Sociedade Brasileira de Farmacognosia. Acesso em 20 Abr 2020. Disponível em: <http://www.sbfgnosia.org.br/Ensino/antraquinonas.html>.
- SBFgnosia. Análise de Taninos. Sociedade Brasileira de Farmacognosia. Acesso em 20 Abr 2020. Disponível em: <http://www.sbfgnosia.org.br/Ensino/taninos.html>.
- UNIRIO. Herbário Prof. Jorge Pedro Pereira Carauta. *Pereskia aculeata* Mill. 2020. Disponível em: <http://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/pereskia-aculeata-mill>.
- Duarte MR, Hayashi SS. Estudo Anatômico de folha e caule *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae.). *Rev. Bras Farmacogn*. 2015;15:103-109. DOI: 10.1590/s0102-695x2005000200006.

18. Paula, JO. Anatomia foliar de ora-pro-nóbis, cultivado sob tela fotosselativa. Morrinhos: Agronomia, Instituto Federal Goiano; 2018. Trabalho de conclusão de curso.
19. Guimarães JRA. Caracterização Físico-Química e Composição Mineral de *Pereskia aculeata* Mill., *Pereskia grandifolia* Haw. e *Pereskia Bleo* (Kunth) DC. Botucatu: Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista; 2018. Tese.
20. Streit NM, Canterle LP, Canto MW do, Hecktheuer LHH. As clorofilas. *Cienc Rural*. 2005;35(3):748-755. DOI: 10.1590/S0103-84782005000300043
21. Uenojo M, Maróstica Junior MR, Pastore GM. Carotenóides: propriedades, aplicações e biotransformação para formação de compostos de aroma. *Quím Nova*. 2007;30(3):616-622. DOI: 10.1590/S0100-40422007000300022.
22. Lopes TJ; Xavier MF, Quadri MGN; Quadri MB. Antocianinas: uma breve revisão das características estruturais e da estabilidade. *Rev Bras Agrociência*. 2007;13(3):291-297.
23. Souza LF, Caputo L, Barros IBI, Fratianini F, Nazzaro F, Feo V. *Pereskia aculeata* Muller (Cactaceae) Leaves: Chemical Composition and Biological Activities. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1478-1489. DOI: 10.3390/ijms17091478.
24. Garcia JAA, Corrêa RCG, Barros L, Pereira C, Abreu RMV, Alves MJ, Calhelha RC, Bracht A, Peralta RM, Ferreira ICFR. Phytochemical profile and biological activities of 'Ora-pro-nobis' leaves (*Pereskia aculeata* Miller), an underexploited superfood from the Brazilian Atlantic Forest. *Food Chem*. 2019;294:302-308. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.05.074.

Automedicação: hábitos durante um período de pandemia – estudo transversal

Self-medication: habits during a pandemic period – a cross-sectional study

Recebido em: 18/01/2023

Aceito em: 04/07/2023

Margarida ESPÍRITO-SANTO^{1,2,3}; Maria Dulce ESTÊVÃO¹; Erica CAMPOS¹

¹Escola Superior de Saúde, Universidade do Algarve. Campus de Gambelas, Edifício 1, Piso 1, CP 8005-139. Faro, Portugal; ²Centro de Estudos e Desenvolvimento em Saúde (CESUAlg); ³Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI). Universidade do Algarve. Campus da Penha, CP 8005-139. Faro, Portugal.

E-mail: mfesanto@ualg.pt

ABSTRACT

Self-medication is a very common practice, and the COVID-19 pandemic may have created conditions for greater access to community pharmacies, particularly in situations of minor illnesses. This study aimed to analyze the self-medication habits of a sample of the Portuguese population during the initial period of the pandemic (March-November 2020), to identify the most consumed Over-the-counter (OTC) medicines and food supplements, as well as the situations that drive participants to use self-medication and searching for information about these products. A cross-sectional, observational study was carried out through the application of a questionnaire using an internet platform, during the month of December 2020. The data was obtained anonymously and was analyzed using the IBM SPSS v26 program. The sample under analysis consisted of 170 individuals, and it was found that the pandemic did not seem to have affected the frequency of visits to the pharmacy. The situations that most led people to use self-medication were headaches and muscle pain. The drugs most used during this period by this study's participants were analgesics and anti-inflammatories. Despite all the restrictions imposed by the pandemic situation, there seems to have been no negative impact on the access to community pharmacies, nor a significant increase in the practice of self-medication. The relevant role of Pharmacy professionals was also highlighted, particularly in situations of self-medication, as a source of information on the use of medicines and food supplements.

Keywords: food supplements; over-the-counter (OTC) medicines; pandemic; self-medication.

RESUMO

A automedicação é uma prática muito comum e a pandemia de COVID-19 poderá ter criado condições para haver um maior recurso às farmácias comunitárias, particularmente em situações de doença ligeira. Esse estudo teve como objetivo analisar os hábitos de automedicação de uma amostra da população Portuguesa durante o período inicial da pandemia (março-novembro 2020), identificar os

medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e suplementos alimentares mais consumidos, bem como as situações que levaram os indivíduos a recorrer à automedicação e a informação sobre estes produtos. Foi realizado um estudo transversal, observacional, através da aplicação de um questionário com recurso a uma plataforma da internet, durante o mês de dezembro 2020. Os dados foram obtidos de forma anónima, e analisados com o programa IBM SPSS v26. A amostra em análise era composta por 170 indivíduos, tendo-se verificado que a pandemia parece não ter afetado a frequência de ida à farmácia. As situações que mais levaram as pessoas a recorrer à automedicação foram dores de cabeça e dores musculares. Os medicamentos mais utilizados neste período pelos participantes neste estudo foram os analgésicos e os anti-inflamatórios. Apesar de todas as restrições impostas pela situação pandémica, parece não ter havido um impacto negativo no recurso às farmácias comunitárias, nem um aumento significativo da prática de automedicação. Foi também assinalado o papel relevante dos profissionais de Farmácia, em particular nas situações de automedicação, como fonte de informação sobre o uso dos medicamentos e dos suplementos alimentares.

Palavras-chave: automedicação; MNSRM; pandemia; suplementos alimentares.

INTRODUÇÃO

A automedicação é uma prática bastante frequente em indivíduos de todas as idades e é utilizada em todo o mundo, apresentando diferentes valores de prevalência consoante a metodologia usada para a avaliar, as características da população, a sua respetiva localização geográfica, e o contexto no qual é realizada a sua determinação (1–4).

De acordo com a legislação Portuguesa, nomeadamente o Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho de 2007, a automedicação caracteriza-se pela “*utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde*” (5).

Perante o aumento da procura de MNSRM para automedicação, foi estabelecida uma lista das diversas situações em que esta prática poderá ocorrer, que inclui diarreia, vômitos, gripe, tosse, picadas de insetos, queimaduras, dificuldade em adormecer, cefaleias, dores musculares, irritação ocular, candidíase vaginal, insuficiência venosa, entre outras, com o objetivo de promover o uso responsável do medicamento e minimizar os riscos do seu uso (5).

Os analgésicos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são os MNSRM mais utilizados, ao nível mundial, na automedicação, pelas suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias (6).

Frequentemente, a prática da automedicação está associada à dispensa de MNSRM e de suplementos alimentares. Estes produtos não necessitam de receita médica para serem dispensados, podendo ser utilizados por iniciativa e responsabilidade própria, por indicação de profissionais da área da Farmácia, por indicação de terceiros, como a família ou amigos, ou por influência da publicidade apresentada nos meios de comunicação social ou na internet (6).

O rápido desenvolvimento dos sistemas de informação e de diversos outros canais de comunicação permite, atualmente, a partilha de informação sobre as propriedades, características, e o uso correto de medicamentos em automedicação. No entanto, corre-se o risco de estes conteúdos nem sempre serem cientificamente válidos e completos (7).

A prática da automedicação pode variar de acordo com vários fatores como a educação dos indivíduos, a economia, a legislação aplicável, a disponibilidade dos medicamentos, a publicidade, e também o conhecimento e interesse geral da população, o que pode condicionar o

uso responsável da medicação e os respetivos resultados em saúde (7,8).

Nas últimas décadas, a população tem revelado uma maior atenção à sua saúde, com mais interesse na prevenção das doenças e na promoção da saúde, o que traz diversos benefícios, mas também acarreta alguns riscos sendo importante avaliar o risco-benefício de cada situação (9).

De acordo com os resultados de uma revisão realizada em 2015, a prevalência da automedicação em Portugal variava entre 26% e 91%, dependendo do estudo e da população alvo. Esta prática era mais comum entre os jovens, nas pessoas com mais escolaridade, e nos residentes em zonas urbanas (10).

A automedicação, quando feita de forma adequada e racional, pode ser benéfica, do ponto de vista social e económico. Pode ter impacto para o governo, para o sistema de saúde e para os próprios utentes (8). A automedicação pode ser uma prática com benefícios diretos para o Sistema Nacional de Saúde (SNS), uma vez que os indivíduos, ao participarem de forma ativa e consciente no tratamento de situações mais ligeiras, podem diminuir a taxa de utilização dos serviços de saúde, como os hospitais ou centros de saúde, evitando a sobrecarga destes serviços, e podendo contribuir para a diminuição do número de consultas e possíveis hospitalizações. A verificar-se esta situação, poderá conduzir a um impacto positivo pela diminuição do risco de infeções hospitalares e uma redução da abstinência ao trabalho (7).

Na prática de automedicação, os indivíduos podem recorrer ao uso de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que já tinham utilizado em situações anteriores. A prescrição médica permitiu que adquirissem o medicamento, mas, se não respeitaram a duração da terapêutica indicada pelo médico, ou se o tamanho da embalagem for superior à duração de tratamento prescrito, os utentes poderão voltar a usá-los noutras ocasiões. Este tipo de prática pode levar a riscos para o próprio indivíduo, mas também pode trazer efeitos nocivos para a sociedade e para a saúde pública, a vários níveis, de que é exemplo o risco de desenvolvimento de resistência aos antibióticos (8). Particularmente em grupos considerados de

risco, como as crianças, jovens, grávidas e idosos, a automedicação pode ser mais preocupante, por serem grupos mais vulneráveis (7,11).

O facto de os MNSRM e os suplementos alimentares poderem ser dispensados sem a necessidade de uma prescrição médica não os isenta de risco para os seus consumidores. É muito importante que os indivíduos tenham conhecimentos sobre os medicamentos que utilizam, tais como as suas indicações terapêuticas, posologia, reações adversas mais comuns e possíveis interações. Neste contexto, o papel do profissional de Farmácia é fundamental para um correto aconselhamento sobre os medicamentos e na educação da população relativamente ao uso responsável do medicamento (8,12,13).

No início do ano de 2020 foi declarada uma situação de pandemia mundial pela Organização Mundial da Saúde (OMS) devido à COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (14,15).

Esta pandemia afetou todas as áreas da vida à escala mundial, trazendo um enorme desafio aos sistemas de saúde, exigindo a sua rápida adaptação de toda a Sociedade, de modo a prevenir a propagação do vírus e a prestar os cuidados de saúde necessários quer aos indivíduos infetados como aos não infetados, mas com outros problemas de saúde, exigindo a colaboração de todos os profissionais de saúde, incluindo os profissionais da área da Farmácia (12).

A pandemia conduziu a diversas alterações nas rotinas diárias de toda a população, obrigando, entre outras alterações, a períodos de confinamento obrigatório. Todo este cenário desencadeou o aparecimento de medo e ansiedade, levando muitos indivíduos a optarem por ficar em casa e a recorrerem menos frequentemente a serviços de saúde, como os hospitais. No entanto, as farmácias comunitárias continuaram a desempenhar as suas atividades diariamente, tornando-se, em muitos casos, os serviços de proximidade a que os indivíduos mais facilmente podiam recorrer, quer para a dispensa de medicamentos, quer para o esclarecimento de dúvidas e obtenção de informação sobre as medidas de segurança a adotar (12).

Durante este período, verificou-se um aumento das pesquisas, ao nível mundial, de

termos como “*self-medication*”, “*self-care*” e “*self-administration*”, o que indica um maior interesse na informação sobre a automedicação em casos de sintomas e distúrbios ligeiros (16).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo a caracterização dos hábitos de automedicação de uma amostra da população Portuguesa durante o período de pandemia (COVID-19). Mais concretamente, pretendeu-se identificar quais foram os MNSRM e suplementos alimentares mais utilizados no período em que decorreu o estudo e as situações que levaram ao recurso à automedicação.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, de caráter observacional e descritivo, numa amostra não-aleatória, de indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, que aceitaram participar voluntariamente neste estudo e que tinham conhecimento da finalidade dos dados recolhidos.

Procedeu-se à aplicação de um questionário estruturado, por meio da plataforma de internet EUSurvey, tendo os dados sido recolhidos de modo totalmente anônimo, durante o mês de dezembro 2020.

Antes de iniciarem o preenchimento do questionário, os participantes no estudo tiveram acesso à informação sobre o estudo, e posteriormente, se assim o entendessem, manifestavam o seu consentimento para a sua livre participação neste estudo. Todos os dados foram recolhidos de forma anônima, sem qualquer identificação do participante.

Este questionário foi sujeito a validação prévia pelo Encarregado de Proteção de Dados da Universidade de Algarve, não tendo sido considerada a solicitação de parecer por uma Comissão de Ética, considerando que todos os dados recolhidos eram anônimos.

O questionário era constituído por três partes. A primeira parte integrava questões para elaborar a caracterização sociodemográfica da amostra; a segunda parte incluía questões relativas à prática de automedicação; e na terceira foi recolhida informação sobre os MNSRM e os suplementos alimentares utilizados no período

de março a novembro de 2020. Os dados foram descritos por meio das frequências absolutas e relativas, média (M), mediana (Mdn), e desvio padrão (DP).

A significância estatística foi definida como $< 0,05$ para todos os procedimentos. Todas as análises foram feitas usando o programa IBM SPSS *Statistics* 26.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra era constituída por 170 indivíduos, maioritariamente do género feminino (81,2%; $n=138$), casados (50%; $n=85$), com uma situação profissional ativa (65,9%; $n=112$), uma idade média de $38,01 \pm 1,16$ anos, e que apresentavam um nível de escolaridade igual ou superior a 12 anos (85%; $n=144$).

No período de 9 meses a que se refere a recolha dos dados (março-novembro de 2020), a maioria dos participantes neste estudo indicaram ter ido à farmácia, em média, 1-3 vezes (62,9%; $n=107$). Os restantes, apresentaram diferentes frequências de deslocação à farmácia: 4-6 vezes (21,9%; $n=36$) e 7-10 vezes (7,1%; $n=7$). Apenas 4,7% ($n=8$) afirmaram não ter recorrido à farmácia neste período.

A maioria dos indivíduos (65,3%; $n=111$) indicou ter ido à farmácia durante o período de pandemia com uma frequência semelhante à do ano anterior, e apenas 10% dos participantes ($n=17$) referiu ter ido à farmácia com maior frequência. Os indivíduos com idade entre os 81 e 89 anos indicaram uma menor frequência de deslocação à farmácia. O recurso à automedicação, desde o início da pandemia, foi referido pelos indivíduos de todas as faixas etárias. No entanto, na faixa etária com mais de 63 anos, todos os inquiridos referiram recorrer à automedicação durante este período. A média do recurso à automedicação foi de $3,85 \pm 6,64$ vezes no período em análise.

O motivo mais frequente que conduziu à prática de automedicação foram problemas de saúde ligeiros (72,9%; $n=124$). Apenas 5,9% ($n=10$) justificaram ter recorrido à automedicação por não terem conseguido uma consulta médica (hospital / centro de saúde).

A maioria dos participantes no estudo (78,2%; n=133) referiu que comprou pelo menos um MNSRM entre março e novembro de 2020. Os

medicamentos que foram adquiridos mais frequentemente foram os analgésicos (50%; n=85) e os anti-inflamatórios (32,9%; n=56).

Tabela 1. Frequência e percentagem (%) da ocorrência das situações que conduziram a automedicação, considerando a possibilidade de aquisição de mais do que medicamento por pessoa (n=313).

Situações	Frequência (n)	Percentagem (%)
Dores de cabeça	92	29,4
Dores musculares ligeiras a moderadas	45	14,4
Gripe ou constipação	25	8,0
Dores articulares ligeiras a moderadas	19	6,1
Ansiedade ligeira e temporária	13	4,2
Enfartamento	12	3,8
Irritação ocular	8	2,6
Obstipação	8	2,6
Febre	7	2,2
Tosse ou rouquidão	7	2,2
Vómitos ou enjoos	7	2,2
Diarreia	6	1,9
Picadas de insetos	6	1,9
Dificuldade temporária em adormecer	5	1,6
Síndrome varicoso	5	1,6
Contraceção de emergência	3	1,0
Micoses interdigitais	0	0
Queimaduras de 1º grau	0	0
Outro	27	8,6
Nenhuma	18	5,7
TOTAL	313	100,0

A maioria dos indivíduos que compraram algum MNSRM indicou que não lhes foi aconselhado um medicamento diferente daquele que estava a pensar tomar (78,2%; n=133). No entanto, os indivíduos a quem foi aconselhado utilizar um medicamento diferente do solicitado, cerca de 40% (n=3), referiram que a justificação para esta alteração se deveu ao facto de ser mais indicado para a situação. Os restantes participantes nesta situação não souberam assinalar a causa da alteração (37,5%; n=3) ou indicaram como causa uma potencial interação medicamentosa com medicação em uso (25%; n=2).

Os MNSRM mais frequentemente adquiridos neste âmbito foram os analgésicos (com 60,0%, n=102), anti-inflamatórios (com 40,0%, n=68), os anti-histamínicos (com 20,6%, n=35), e os descongestionantes nasais (10,6%; n=18). Cerca de um quinto (n=37) dos indivíduos do estudo declararam não ter adquirido nenhum MNSRM, a maioria adquiriu entre 2 a 4 medicamentos (54,7%; n=93).

Os analgésicos e antipiréticos são o grupo farmacoterapêutico que corresponde a cerca de um quarto dos MNSRM dispensados em Portugal no período de Janeiro a Dezembro 2020, sendo as substâncias ativas mais utili-

zadas o diclofenac e o paracetamol, de acordo com os dados do relatório publicado pelo Infarmed (17).

As situações em que as pessoas mais recorreram à automedicação foram as dores de cabeça (29,4%, n=92) e dores musculares ligeiras a moderadas (14,4%, n=45) (Tabela 1).

A aquisição de MNSRM incidiu, no período em análise, nos analgésicos (50%) e nos anti-inflamatórios (32,9%). Verifica-se, assim, que a frequência da toma destes medicamentos foi superior relativamente à sua aquisição na farmácia no mesmo período, o que sugere que, em algumas situações, o medicamento terá sido adquirido por outra pessoa ou que poderia já ter o medicamento em casa.

Considerando que as situações clínicas mais frequentemente referidas foram as dores de cabeça e as dores musculares ligeiras a moderadas, faz sentido que os analgésicos e os anti-inflamatórios predominem como medicamento mais adquiridos.

A maioria dos indivíduos da amostra (64,1%; n=109) afirmou ter recorrido à automedicação por iniciativa própria, porque tinham os medicamentos em casa, ou por indicação farmacêutica (22,4%; n=38).

Mais de metade dos inquiridos que indicaram ter tomado medicamentos durante este período referiram que não procuraram informação adicional sobre o medicamento (Tabela 2), o que se pode dever ao facto de os medicamentos mais utilizados (analgésicos e anti-inflamatórios) já serem medicamentos seus conhecidos, levando a que considerem não necessitarem de esclarecimentos adicional. No entanto, aquando da dispensa de qualquer medicamento, a identificação dos sintomas é fundamental para garantir o aconselhamento adequado para cada situação clínica, e para a indicação correta da posologia e duração do tratamento (12), pelo que a dispensa destes medicamentos terá sido devidamente acompanhada pelos profissionais de Farmácia.

Tabela 2. Frequência e percentagem (%) das fontes de informação sobre o(s) medicamento(s) referidas pelos participantes no estudo (n=152).

Fonte de Informação	Frequência (n)	Percentagem (%)
Não procurou informação adicional	84	55,3
Sim, com o farmacêutico ou técnico de Farmácia	25	16,4
Sim, com outro profissional de saúde	7	4,6
Sim, na internet	2	1,3
Sim, no folheto informativo	34	22,4
TOTAL	152	100,0

O aconselhamento farmacêutico, aquando do uso de MNSRM parece ter um contributo positivo nos resultados e na satisfação dos utentes das farmácias (18).

Aproximadamente um quarto dos indivíduos (25,3%; n=43) referiu tomar medicação crónica, o que deve ser sempre um fator a ter em consideração aquando da dispensa e que pode beneficiar do respetivo aconselhamento por parte dos profissionais de Farmácia (19). Na amostra em análise, 40,6% (n=69) dos indivíduos

referiram terem tomado algum medicamento sujeito a receita médica (MSRM) durante este período, dos quais 60,1% (n=41) disseram não ter procurado informações sobre possíveis interações entre os diversos medicamentos.

Cerca de 30% (n=52) dos participantes referiu ter adquirido algum suplemento alimentar, durante o período de março-novembro 2020. Tal como no caso dos MNRSM, a maioria dos participantes (65,4%, n=34) referiu que, quando pretendeu adquirir um suplemento alimentar, o profissional

de Farmácia que o dispensou não aconselhou nenhum suplemento alternativo ao que foi solicitado. No entanto, nos casos em que foi adquirido um suplemento diferente do que o solicitado (4,1%; n=7), a alteração deveu-se à recomendação feita pelo profissional de Farmácia (71,4%; n=5).

À semelhança do que acontece com os MNSRM, é importante que o profissional de Farmácia justifique a razão para o aconselhamento de um suplemento diferente, a sua posologia,

possíveis interações e outras informações consideradas importantes (8,12).

Cerca de 40% (n=68) da amostra assinalou ter tomado pelo menos um suplemento alimentar nos últimos 9 meses. A razão mais indicada (30,8%) pelos participantes para adquirirem e tomarem algum suplemento alimentar foi a percepção de terem deficiência em alguma vitamina, seguida pelo objetivo de fortalecer o sistema imunitário (22,4%; n=24) (Tabela 3).

Tabela 3. Frequência e percentagem (%) dos motivos para consumo e das fontes de informação sobre o(s) suplemento(s) alimentar(es) referidas pelos participantes no estudo (n=107 e n=87, respetivamente).

	Frequência (n)	Percentagem (%)
Motivos para o consumo de suplemento(s) alimentar(es)		
Déficit de alguma vitamina	33	30,8
Fadiga	11	10,3
Fortalecimento do cabelo	8	7,5
Fortalecimento do Sistema Imunitário	24	22,4
Fortalecimento dos ossos	8	7,5
Suplementos para a memória e concentração	10	9,3
Suplementos para emagrecimento	5	4,7
Outro	8	7,5
TOTAL	107	100,0
Fontes de recomendação do(s) suplemento(s) alimentar(es)		
Iniciativa própria/ Tinha em casa	36	41,4
Indicação médica	20	23,0
Indicação farmacêutica	18	20,7
Indicação de amigos ou família	5	5,7
Prescrições anteriores	7	8,0
Publicidade (TV, revistas, Internet)	0	0
Outro	1	1,2
TOTAL	87	100,0

Estas razões poderão ser justificadas pela percepção de ser importante reforçar o sistema imunitário no período pandémico, associada a alguma percepção de que as vitaminas podem

contribuir para essa finalidade (20). Pouco mais de 40% dos participantes (n=36) afirmou ter realizado a toma de suplementos alimentares por iniciativa própria (Tabela 3).

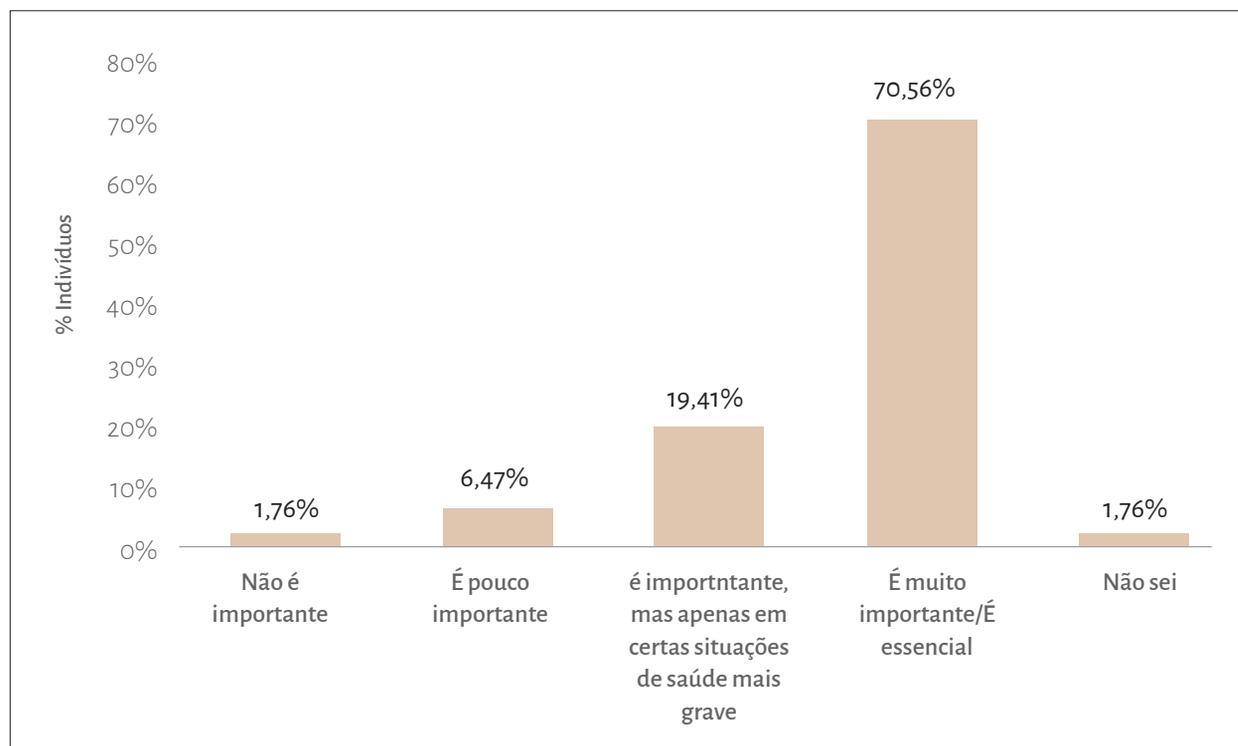
O pedido de informação sobre os suplementos alimentares junto do profissional de Farmácia (20,7%; n=18) foi superior ao verificado para os MNSRM. Isto pode ter ocorrido pelo facto de os MNSRM incluírem sempre um folheto informativo (21), enquanto os suplementos alimentares apenas incluem informação muito resumida (constituintes, posologia recomendada, e as alegações para o produto) (22,23).

Apenas cerca de metade dos indivíduos que indicaram estar a fazer medicação crónica (n=33) com MSRSM referiram ter verificado se havia interações entre os medicamentos habituais e os suplementos alimentares, o que sugere que há ainda uma grande falta de conhecimento rela-

tivamente aos riscos associados ao consumo de MNSRM e suplementos alimentares por doentes que seguem um regime terapêutico para uma doença crónica.

A importância do aconselhamento farmacêutico durante a pandemia foi reconhecida pela maioria dos indivíduos (70,58%; n=120) (Figura 1). Se considerarmos que os Farmacêuticos e os Técnicos de Farmácia presentes nas farmácias comunitárias são profissionais de saúde disponíveis na primeira linha de contacto com os utentes, com particular relevo no contexto do combate à pandemia vivida no período a que se refere este estudo, é de realçar o seu contributo para o uso responsável do medicamento.

Figura 1. Percepção dos indivíduos sobre a importância do aconselhamento farmacêutico



Limitações do estudo. Pelas suas características, este estudo apresenta diversas limitações: 1) o facto de o questionário ter sido realizado numa plataforma que requer a utilização de um dispositivo eletrónico e de acesso à internet, torna a amostra muito homogénea e pouco representa-

tiva da população Portuguesa, deixando menos representados os grupos de menor literacia e de menor poder económico; 2) o facto anterior, e a forma como o estudo foi divulgado, durante um período de tempo relativamente reduzido, terão sido fatores que contribuíram para que a

dimensão da amostra seja muito reduzida, dificultando a extrapolação dos resultados. Assim, os resultados apresentados devem ser interpretados com alguma precaução.

No entanto, é de salientar a inexistência de estudos dentro deste âmbito realizados na população Portuguesa, tornando-se este estudo um possível estímulo para que mais informação sobre a prática de automedicação seja recolhida.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo permitem-nos concluir que, para a população em estudo, a frequência de ida à farmácia foi semelhante aos hábitos do ano anterior, não se revelando um impacto significativo associado à ocorrência de uma pandemia.

A prática de automedicação foi realizada, na maior parte dos casos, por iniciativa própria, quer no caso dos MNSRM, quer nos suplementos alimentares, o que salienta a responsabilidade dos utentes, mas não diminui a necessidade de aconselhamento e procura de informação sobre o produto.

Os MNSRM dispensados com maior frequência foram os analgésicos e anti-inflamatórios, utilizados para dores de cabeça e afeções músculo-esqueléticas.

A importância dos profissionais da Farmácia no processo de aquisição dos MNSRM e dos suplementos alimentares foi referida pelos participantes neste estudo como sendo um fator importante para assegurar a aquisição do melhor produto para a situação de saúde manifestada e para a toma correta dos produtos adquiridos.

REFERÊNCIAS

1. Shehnaz SI, Agarwal AK, Khan N. A systematic review of self-medication practices among adolescents. *J Adolesc Health*. 2014;55(4):467-483. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2014.07.001.
2. Jerez-Roig J, Medeiros LF, Silva VA, Bezerra CL, Cavalcante LA, Piuvezam G, Souza DL. Prevalence of self-medication and associated factors in an elderly population: a systematic review. *Drugs Aging*. 2014;31(12):883-896. DOI: 10.1007/s40266-014-0217-x.
3. Nunes de Melo M, Madureira B, Nunes Ferreira AP, Mendes Z, Miranda Ada C, Martins AP. Prevalence of self-medication in rural areas of Portugal. *Pharm World Sci*. 2006;28(1):19-25. DOI: 10.1007/s11096-005-2222-y.
4. Behzadifar M, Behzadifar M, Aryankhesal A, Ravaghi H, Baradaran HR, Sajadi HS, Khaksarian M, Bragazzi NL. Prevalence of self-medication in university students: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2020;26(7):846-857. DOI: 10.26719/emhj.20.052.
5. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. Despacho N.º. 17690/2007, de 23 de Julho.
6. Ruiz Pegoraro CM, Bifaroni RMS, Mareco EA, Tonizza TR, Silgueiro LI. Caracterização da prática de automedicação com analgésicos para o tratamento da dor. *Colloquium Vitae*. 2019;11(3):274. DOI: 10.5747/cv.2019.v11.n3.v274.
7. World Health Organization. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. 2000. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66154>
8. Sarahroodi S. Self-medication: Risks and Benefits. *Int J Pharmacol* 2011;8:58-59. DOI: 10.3923/ijp.2012.58.59
9. International Pharmaceutical Federation. FIP statement of policy - Pharmacy: Gateway to Care. 2017;1-6.
10. Soares Cruz P, Caramona M, Pereira Guerreiro M. Uma reflexão sobre a automedicação e medicamentos não sujeitos a receita médica em Portugal. *Rev Port Farmacoter*. 2015;7(2):83-90. [Internet]. 24 Jun. 2015 [citado 4 Jun. 2023];7(2):83-90. Disponível: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/2>.
11. Pereira FSVT, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro R. Automedicação em crianças e adolescentes. *J Pediatr*. 2007;83(5):453-458. DOI: 10.2223/JPED.1703.
12. Merks P, Jakubowska M, Drelich E, Świczekowski D, Bogusz J, Bilmin K, Sola KF, May A, Majchrowska A, Koziol M, Pawlikowski J, Jaguszewski M, Vaillancourt R. The legal extension of the role of pharmacists in light of the COVID-19 global pandemic. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(1):1807-1812. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.033.

13. World Health Organization. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>.
14. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. 2020;323(14):1339-1340. DOI: 10.1001/jama.2020.3072.
15. Guimarães ASC, Carvalho WRG. Desinformação, negacionismo e automedicação: a relação da população com as drogas “milagrosas” em meio à pandemia da COVID-19. *InterAm J Med Health* 2020;3:e202003053. DOI:10.31005/iajmh.v3i0.147.
16. Onchonga D. A Google Trends study on the interest in self-medication during the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease pandemic. *Saudi Pharm J*. 2020;28(7):903-904. DOI:10.1016/j.jsps.2020.06.007.
17. INFARMED. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) - Monitorização das Vendas Fora das Farmácias. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. 2020. Disponível em <https://www.infarmed.pt>.
18. Veiga P, Cavaco AM, Lapão LV, Guerreiro MP. Self-medication consultations in community pharmacy: an exploratory study on teams' performance, client-reported outcomes and satisfaction. *Pharm Pract*. 2021;19(1):2138. DOI: 10.18549/PharmPract.2021.1.2138.
19. WHO. The Role of the pharmacist in self-care and self-medication : report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, The Hague, The Netherlands, 26-28 August 1998. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65860>
20. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM, Ravindra PV. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:570122. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570122.
21. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., Decreto-Lei N.º 176/2006, de 30 de agosto.
22. Ministério da Agricultura e do Mar. Decreto-Lei n.º 118/2015. Diário Da República, Série I de 2015-06-23. 2015:4389 - 4394.
23. União Europeia. Regulamento N.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de Outubro de 2011. 2011:18-63.

Satisfação e perspectivas do cliente sobre a qualidade do atendimento de um laboratório clínico

Customer satisfaction and perspectives on the quality of service at a clinical laboratory

Recebido em: 20/12/2022

Aceito em: 07/04/2023

Carolina Girard HORMANN; Kênia Darós ZANETTE; Flavia MARTINELLO

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas. R. Delfino Conti, S/N, Trindade, CEP 88040-370. Florianópolis, SC, Brasil.

E-mail: kenia_zanette@hotmail.com

ABSTRACT

This study aimed to assess customer satisfaction and perspectives on the quality of care provided by an accredited private clinical laboratory. A customer satisfaction survey was designed, validated, and used to assess the opinion of 319 randomly selected participants about the quality attributes of a private clinical laboratory. The points evaluated on a Likert scale were analyzed using the mean ranking (RM) and the others using descriptive statistics. The correlation between the data was also statistically assessed. 59% of the participants were female, between 31 and 50 years old, went to the laboratory for routine tests, and chose the laboratory based on medical advice. The RM of the reception and collection attributes was more significant on a Likert scale than 4.9. In the opinion of the clients, the point that has the most influence on the choice of the clinical laboratory is the qualification of the professionals, and the one that least interferes is the location. It was observed that older clients are more likely to recommend the laboratory. And that the waiting time is one of the points to be improved. Still, 99% of customers were satisfied with the laboratory's services. This fact does not necessarily reflect the technical quality of the laboratory, which is demonstrated by the quality stamp and accreditation of the clinical laboratory.

Keywords: clinical laboratory techniques, accreditation; quality stamp; customer satisfaction survey; service quality.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a satisfação e perspectivas dos clientes sobre a qualidade do atendimento de um laboratório clínico privado acreditado. Um questionário de pesquisa de satisfação de clientes foi elaborado, validado e utilizado como ferramenta para avaliar a opinião de 319 participantes, selecionados aleatoriamente, em relação aos atributos da qualidade de um laboratório clínico privado. Os atributos avaliados em escala Likert foram analisados pelo ranking médio (RM) e os demais por estatística

descritiva. A correlação entre os dados também foi avaliada estatisticamente. 59% dos participantes eram do sexo feminino, tinha entre 31 e 50 anos, foi ao laboratório para realizar exames de rotina e escolheu o laboratório por indicação médica. Os RM dos atributos da recepção e coleta foram, em escala Likert, superiores a 4,9. Na opinião dos clientes, o atributo que possui mais influência na escolha do laboratório clínico é a qualificação dos profissionais e o que menos interfere é a localização. Foi observado que os clientes mais velhos têm maior probabilidade de recomendar o laboratório. E que o tempo de espera é um dos pontos a serem melhorados. Ainda, 99% dos clientes estavam satisfeitos com os serviços do laboratório. Fato que não reflete, necessariamente, a qualidade técnica do laboratório, que é demonstrada pelos selos de qualidade e acreditação do laboratório clínico. Contudo, apenas 59% dos clientes relataram conhecimento do significado dos termos acreditação e selo de qualidade.

Palavras-chave: laboratório de análises clínicas; acreditação; selo de qualidade; pesquisa de satisfação do cliente; qualidade no atendimento

INTRODUÇÃO

Laboratórios clínicos têm como objetivo fornecer informações para o diagnóstico, manejo, prevenção e tratamento de doenças, e também para avaliação da saúde das pessoas (1). Os clientes do laboratório são todos os indivíduos que se relacionam ou utilizam o serviço de forma direta ou indireta, sejam eles pacientes, médicos, colaboradores ou fornecedores. Os clientes buscam um resultado laboratorial acurado e, em geral, têm a expectativa de que o laboratório utilize métodos modernos, eficientes e executados por profissionais qualificados (2).

A facilidade de acesso às informações e a criação de órgãos de defesa do consumidor, favoreceram o surgimento de um novo perfil consumidor, mais exigente e conhecedor da sua importância (3), de tal forma que 49% dos clientes latino-americanos deixarão de utilizar os serviços de uma marca que eles adoram após, apenas, uma experiência ruim (4). A satisfação do cliente é a percepção do grau em que suas expectativas foram alcançadas (5), a qual é estudada em associação ao conhecimento das intenções comportamentais do usuário, buscando monitorar e prever o retorno aos serviços. Isso demonstra que o cliente não quer apenas ser bem atendido e um serviço de qualidade, ele busca a concretização de todas as suas expectativas (6).

As organizações não se mantêm no mercado sem qualidade na prestação de serviços. Entretanto,

a qualidade deixou de ser um diferencial, levando as empresas a buscar estratégias para a fidelização dos clientes (7,8). Nesse contexto, a gestão de estabelecimentos de saúde evoluiu do foco na qualidade técnica dos profissionais para a qualidade e satisfação percebidas pelo cliente durante a “experiência vivenciada com o serviço” (9). Assim, a tendência pelo cuidado centrado no cliente (*customer-centric*) passou a representar um desafio significativo para os estabelecimentos de saúde (10). Entender as necessidades do cliente, seus anseios e expectativas é uma das bases para a consolidação dessa nova tendência como estratégia de marketing efetiva ao negócio (6,11).

Desse modo, a pesquisa de satisfação é utilizada para perceber o quão satisfeitos/insatisfeitos estão os clientes (12,13). Ao responder uma pesquisa de satisfação, o cliente se fundamenta em padrões subjetivos de ordem cognitiva e afetiva, comparando a experiência vivenciada e suas expectativas. Considerando que a maioria dos usuários tomam sua decisão referente à satisfação com base em sua percepção sobre a prestação dos serviços oferecidos (14), avaliar as perspectivas dos clientes é dar voz aos mesmos, o que pode tornar os serviços de saúde mais sensíveis às necessidades e expectativas das pessoas (15). Zeithaml e cols. (1996) relataram que é mais barato e viável manter um cliente do que atrair um novo (16), e a satisfação tem sido apontada como um dos melhores preditores da lealdade/retorno aos serviços (16-18).

Entender e satisfazer os clientes são fundamentos de um sistema de gestão da qualidade. E entre os mecanismos que permitem reconhecer a implementação eficaz de sistemas de qualidade está a certificação ou a acreditação por normas nacionais ou internacionais. Assim, é conveniente, ainda que não imprescindível, que os serviços de saúde sejam certificados e/ou acreditados. Os processos de acreditação e certificação são métodos de avaliação dos recursos da instituição, realizados de maneira voluntária e periódica, por padrões nacionais ou internacionais e que objetivam garantir a qualidade da assistência através de padrões mínimos de qualidade previamente estabelecidos (19). No entanto, consideramos que os profissionais da área da saúde carecem dos conhecimentos acerca da acreditação e da certificação, as quais são também ainda pouco reconhecidas pelos clientes do laboratório.

Obter informações sobre os hábitos e expectativas dos usuários pode ser um diferencial competitivo para os laboratórios, a fim de atrair e fidelizar clientes, além de ser uma importante fonte de dados para aprimoramento e melhoria contínua dos processos. Baseado nisto, o objetivo deste estudo foi avaliar a satisfação e perspectivas dos clientes sobre a qualidade do atendimento de um laboratório privado que oferece serviços na área de análises clínicas.

MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número CAAE: 30764520.4.0000.0121 e realizado entre os meses de junho e outubro de 2020.

Como ferramenta de estudo, foi elaborado e utilizado um questionário para pesquisa de satisfação dos clientes. O questionário foi validado com seis clientes aleatórios que contribuíram com opiniões para aprimorar a compreensão do mesmo. Os clientes foram convidados a participar do estudo após o atendimento no laboratório e o questionário foi aplicado utilizando a ferramenta Google Forms. O cálculo amostral foi realizado considerando o universo de 1848 clientes adultos atendidos por mês em média, considerando uma

população heterogênea, margem de erro de 5% e com um nível de confiança de 95%, conforme descrito por Agranonik e Hirakata (2011), que resultou no número de 319 clientes, capazes, com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos e selecionados aleatoriamente (20).

Análise Estatística. Os dados foram tabulados no Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e a análise estatística dos resultados foi realizada no programa SigmaPlot 14 (Systac Software Inc, San Jose, CA, EUA). A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Resultados com distribuição normal foram apresentados como média \pm desvio-padrão, e aqueles com distribuição não gaussiana, como mediana (valores mínimo e máximo). A correlação entre as respostas foi avaliada pelos testes de Spearman e Qui-quadrado, e considerada significativa quando $p < 0,05$.

As respostas aos atributos do questionário avaliados pela escala Likert foram utilizados para o cálculo do Ranking Médio (RM). Neste modelo atribui-se um valor de 1 a 5 para cada resposta, indicando insatisfação a completa satisfação, respectivamente. O RM foi calculado considerando-se a frequência das respostas, por meio da seguinte fórmula:

$$\text{RANKING MÉDIO (RM)} = \frac{\sum(F_i.V_i)}{N}$$

Onde:

F_i = frequência observada de cada resposta para cada questão

V_i = valor de cada resposta

n = nº total de respostas

Quanto mais próximo de 5 o RM, maior é o grau de satisfação dos clientes (21).

Foi aplicada a métrica net promoter score (NPS) que avalia a lealdade do cliente perante a marca a partir do questionamento sobre a probabilidade do cliente recomendar o serviço para um amigo ou familiar. A resposta se dá por ranqueamento de 0 a 10, sendo de menor a maior probabilidade, respectivamente. Os respondentes das notas 0 a 6 foram considerados detratores, 7 e 8 neutros e 9 e 10, promotores da marca. O cálculo do NPS foi realizado pela fórmula:

NPS=(N PROMOTORES – N DETRATORES)

*100

Onde:

n é o número de respondentes (22; 23).

Quanto mais próximo de 100 o escore, melhor a experiência vivenciada pelo cliente e maiores as chances de fidelização e de promoção espontânea da marca. Assim como escores de -100 a -1, indicam mais frustrações experienciadas pelo cliente e maiores as chances de detratores da marca.

Análise SWOT. Para a elaboração das estratégias *customer-centric* foi realizada a análise SWOT, do inglês *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*, que avalia os pontos fortes, fracos, as oportunidades e também as ameaças para alcance do objetivo proposto. Foram considerados pontos fortes e fracos os atributos internos do laboratório úteis ou prejudiciais ao alcance dos objetivos, respectivamente. Foram consideradas oportunidades e ameaças as condições externas favoráveis e prejudiciais ao alcance dos objetivos, respectivamente (24). Os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças

foram definidos através de reuniões com a alta direção, observando a realidade de mercado em que o laboratório se encontra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

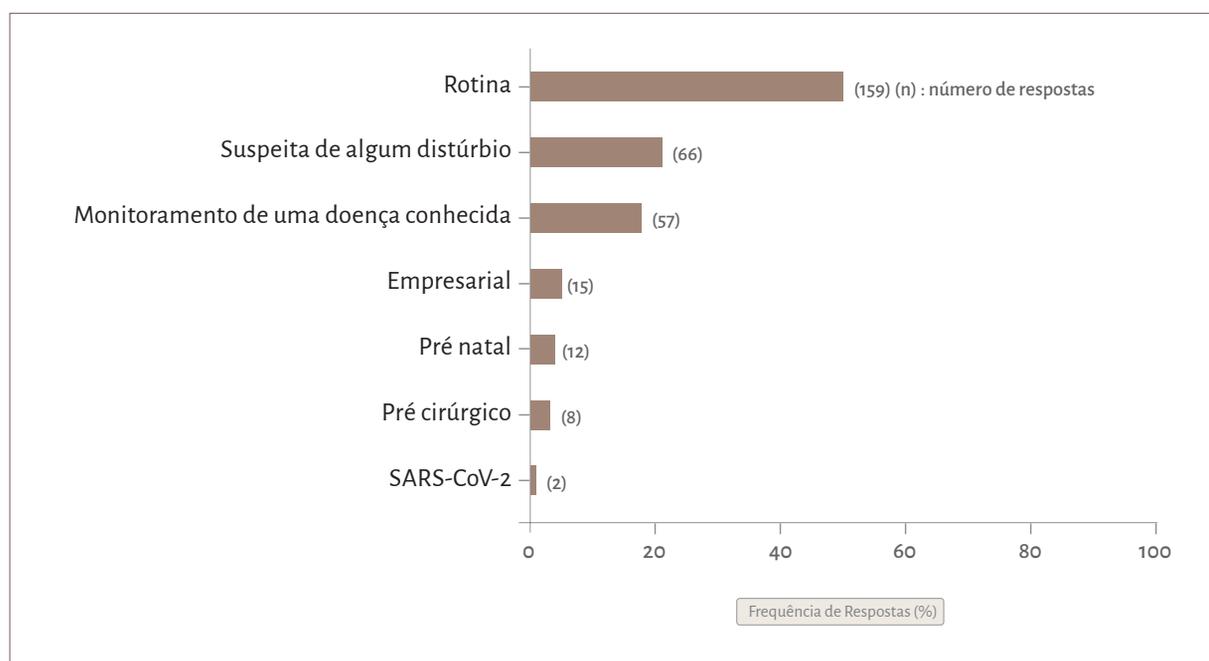
A maioria dos participantes da pesquisa foi do sexo feminino (59%). Dos 319 participantes, 45% (142) apresentavam entre 31 e 50 anos, 42% (133) entre 18 e 30 anos e apenas 13% (44) mais que 50 anos. A mediana das idades foi de 33 anos (18-79).

A residência de 41% (131) dos participantes ficava num raio de 7 km de distância do laboratório, 57% (182) até 25 km e 2% (6) maior do que 25 km de distância do laboratório estudado. Os participantes eram de 38 dos 49 bairros da cidade, e 98% (314) da região metropolitana.

Os motivos para a realização dos exames nesta visita ao laboratório estão representados na Figura 1.

Os testes mais solicitados durante o período da pesquisa foram: hemograma, parcial de urina (que consiste em análise física, análise química e a sedimentoscopia), glicose em jejum, creatinina e hormônio tireostimulante.

Figura 1. Motivos para a realização de exames nesta visita ao laboratório estudado.

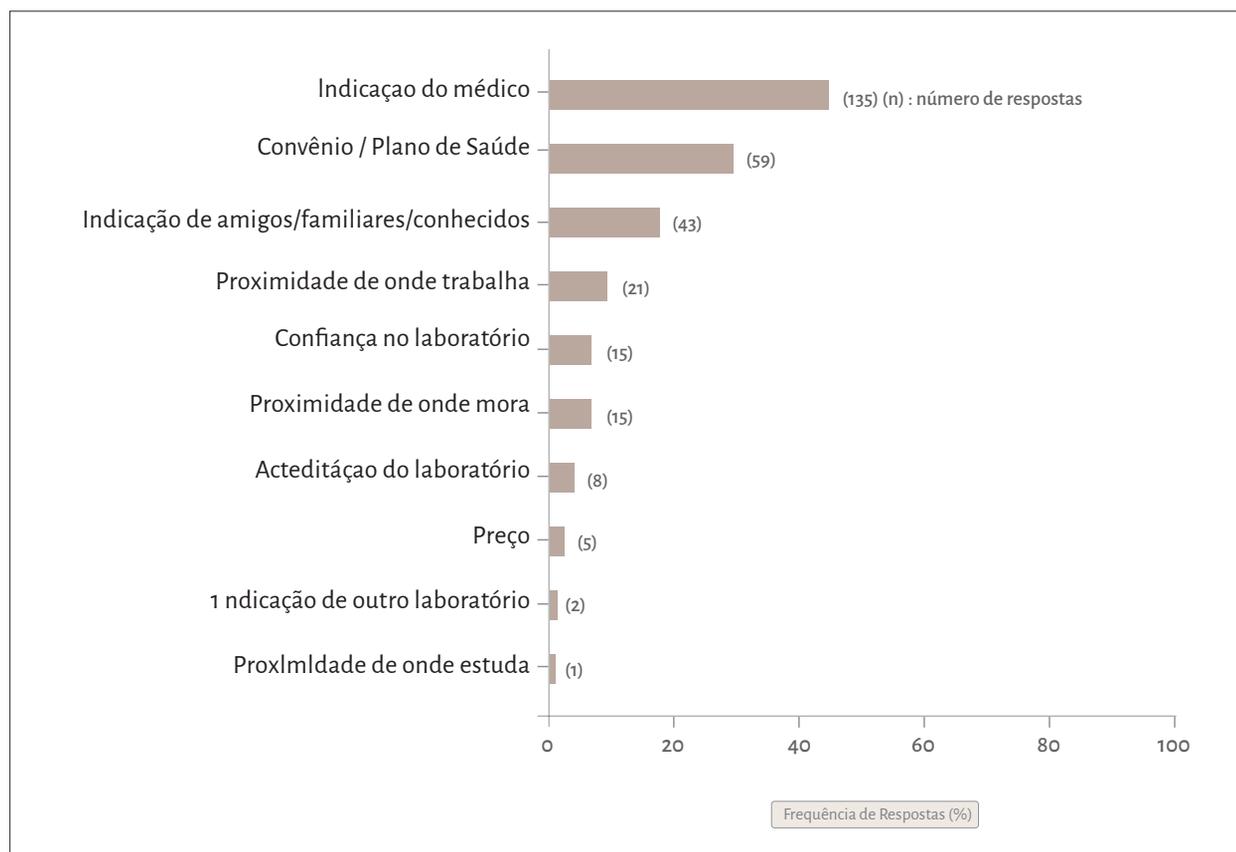


Entre os participantes, 59% (189) tinham conhecimento do significado do termo acreditação/selo de qualidade. Porém, apenas 3% (8) dos participantes fizeram a escolha pelo laboratório baseada na acreditação do laboratório, como

apresentado na Figura 2.

Na Figura 2 também é possível perceber que mais de 65% (214) dos clientes escolheram o laboratório através de indicação do médico ou pelo convênio/plano de saúde.

Figura 2. Motivos que levaram os participantes a escolher o laboratório estudado.



Ainda, 50% (161) dos participantes conheceram o laboratório por indicação do médico ou nutricionista, enquanto apenas 3% (11) por meio da internet (Figura 3).

O Ranking Médio de avaliação dos serviços prestados na recepção e na coleta foi 4,93 e 4,95, respectivamente. O tempo de espera de atendimento na recepção e na coleta foi con-

siderado rápido por 62% (198) e 75% (240) dos participantes da pesquisa, respectivamente (Tabela 1). Para 99% (315) dos participantes, a qualificação dos profissionais é um dos atributos essenciais que o laboratório deve oferecer, seguido da confiança nos resultados e limpeza e higiene do laboratório, ambos considerados importantes para 98% dos clientes (Tabela 2).

Figura 3. Como os participantes tiveram informação a respeito do laboratório estudado.

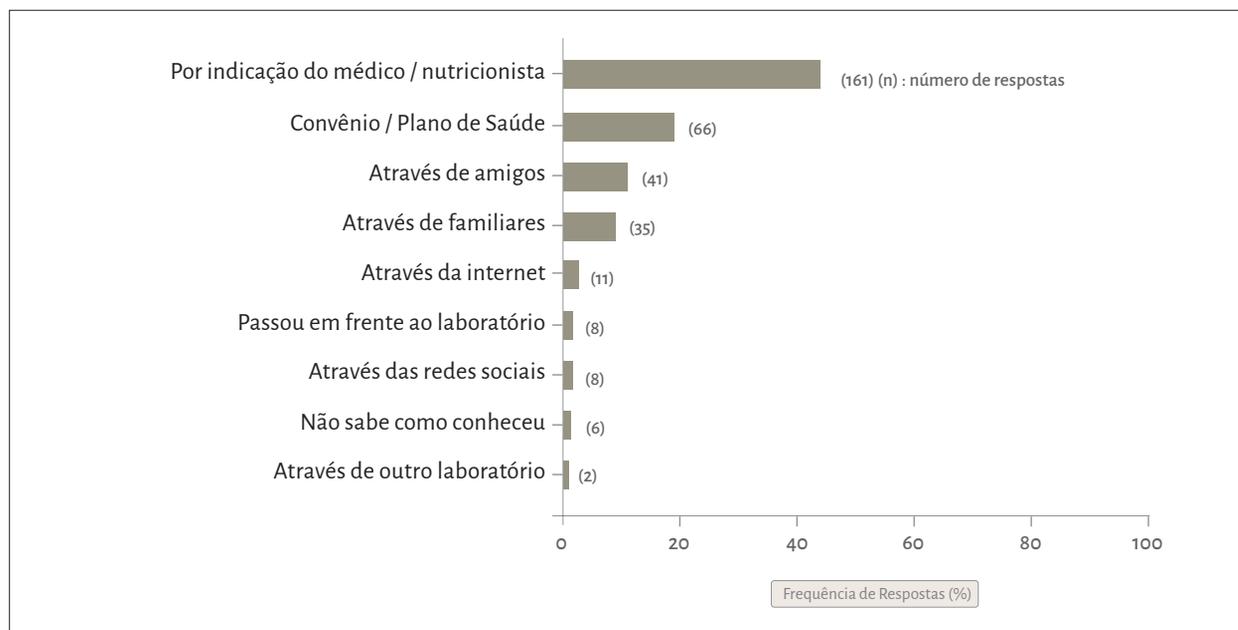


Tabela 1. Avaliação de atributos da qualidade e percepção do tempo de espera nas áreas de recepção e coleta do laboratório estudado.

Recepção				
Critérios da Qualidade				Ranking Médio
Simpatia / Educação na recepção				4,90
Clareza e objetividade das informações prestadas na recepção				4,93
Comunicação compreensível sobre os preparos para a realização dos exames				4,95
Higiene / Organização da recepção				4,94
Ranking Médio Geral				4,93
Percepção do tempo de espera até o atendimento na recepção				
	Rápido	Dentro do esperado	Longo	Muito longo
Frequência de respostas (%)	198 (62,07%)	103 (32,29)	12 (3,76%)	6 (1,88%)
Coleta				
Critérios da Qualidade				Ranking médio
Simpatia / Educação do profissional na área da coleta				4,95
Confirmação da identificação do paciente				4,97
Higiene do box/sala de coleta				4,96
Organização do box/sala de coleta				4,95
Segurança na identificação do paciente nos tubos de coleta				4,93
Prática e segurança do coletador ao realizar a coleta				4,97
Ranking Médio Geral				4,95
Percepção do tempo de espera entre o atendimento na recepção e a coleta				
	Rápido	Dentro do esperado	Longo	Muito longo
Frequência de respostas (%)	240 (75,23%)	71 (22,26%)	6 (1,88%)	2 (0,63%)

Quando questionados sobre o que o laboratório estudado deveria melhorar, 4 (1%) usuários relataram o estacionamento, 2 (1%) o tempo de espera, 2 (1%) o número de atendentes na recepção e 1 (0%) o espaço físico do laboratório.

A avaliação das formas de pagamento oferecidas pelo laboratório gerou um ranking médio de 4,55. A maioria dos participantes (51%) utilizou

alguma forma de convênio ou plano de saúde. Os demais 49%, que pagaram pelos exames realizados, avaliaram o custo dos exames que resultou no ranking médio de 4,46.

Os participantes relataram que utilizam serviços laboratoriais, em média, 1,67 vezes ao ano e 61% (325) deles estavam retornando ao laboratório estudado, em relação ao ano anterior.

Tabela 2. Atributos que um laboratório clínico deve ofertar, em que 1 representa atributos pouco importantes ao cliente no momento de escolher um laboratório clínico e 5, muito importantes.

Frequência absoluta e (percentual) de respostas						
Critério	1	2	3	4	5	Ranking médio
Prazo de entrega dos exames	2 (0,63%)	1 (0,31%)	12 (3,76%)	29 (9,09%)	275 (86,20%)	4,80
Estrutura do laboratório	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,63%)	30 (9,40%)	287 (89,97%)	4,90
Limpeza e higiene do laboratório	0 (0)	0 (0)	2 (0,63%)	4 (1,25%)	313 (98,11%)	4,97
Confiança dos resultados	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (2,19%)	312 (98,80%)	4,98
Atendimento durante a coleta	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (3,13%)	309 (96,86%)	4,97
Qualificação dos profissionais	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,25%)	315 (98,75%)	4,99
Localização	3 (0,94%)	1 (0,31%)	22 (6,90%)	33 (10,34%)	260 (81,50%)	4,71

Tabela 3. Percepção da qualidade no atendimento e nível de satisfação geral com o laboratório estudado, onde 1 indica muito insatisfeito e 5 muito satisfeito.

Frequência absoluta e (percentual) de respostas						
Nota	1	2	3	4	5	Ranking Médio
Qualidade do atendimento no laboratório	0 (0)	1 (0,31%)	2 (0,63%)	19 (5,95%)	297 (93,10%)	4,92
Satisfação geral com o laboratório	0 (0)	1 (0,31%)	1 (0,31%)	22 (6,90%)	295 (92,48%)	4,92

Os níveis de satisfação geral e de percepção da qualidade do atendimento prestado pelo laboratório estão descritos na Tabela 3.

A *net promoter score* (NPS) para avaliação da lealdade do cliente perante a marca do labora-

tório estudado foi 92. As correlações realizadas entre a percepção dos tempos de espera, tanto para o atendimento na recepção quanto entre o atendimento na recepção e o início da coleta e as demais respostas, estão expressas no Quadro 1.

Quadro 1. Correlação entre as respostas dos participantes, usuários do laboratório analisado

	Tipo de correlação/Valor de p	
	Tempo de espera de atendimento na recepção	Tempo de espera entre o atendimento e a coleta
Tempo de espera entre o atendimento e a coleta	Não significativa $p > 0,05$	–
Idade	Não significativa $p > 0,05$	Negativa $p < 0,001$
Qualidade	Negativa $p = 0,012$	Não significativa $p > 0,05$
Satisfação geral pelo laboratório	Negativa $p = 0,037$	Negativa $p < 0,001$
Probabilidade de recomendar o laboratório para um amigo ou familiar	Negativa $p < 0,001$	Negativa $p < 0,001$

A correlação entre as respostas foi avaliada pelos testes de Spearman e Qui-quadrado, e considerada significativa quando $p < 0,05$.

Quanto mais satisfeito o cliente ficou com os serviços do laboratório, melhor ele julgou a qualidade no atendimento do laboratório ($p < 0,001$). Também foi verificada correlação positiva entre a idade e a possibilidade de recomendação do laboratório ($p = 0,010$). Isto é, quanto mais elevada a idade do cliente, maiores as chances deste cliente recomendar os serviços do laboratório para um amigo ou familiar.

Contudo, não foi encontrada correlação entre o sexo do cliente e o nível de satisfação geral com o laboratório. Não houve correlação

significativa entre a proximidade de residência dos clientes e o retorno ao laboratório. Também não foram observadas correlações entre o conhecimento do termo acreditação/selo de qualidade e a probabilidade de recomendação do laboratório, nem sobre a qualidade percebida no atendimento. Da mesma forma, não houve correlação entre o custo dos exames e a qualidade percebida no atendimento e entre esta e o retorno ao laboratório.

Por fim, foi realizada a análise SWOT do laboratório que está representada no Quadro 2.

Quadro 2. Análise SWOT do laboratório estudado.

	POSITIVO	NEGATIVO
	FORÇAS (S)	FRAQUEZAS (W)
INTERNOS	Consolidado no mercado da cidade Equipe comprometida e com potencial de melhoria no atendimento ao cliente Visitação e divulgação a médicos e clínicas Certificados de qualidade Acreditação do laboratório Convênios com diversas clínicas Treinamentos internos regulares Boa comunicação presencial com o cliente Avaliação do Google 4.1	Equipe reduzida no cadastramento dos clientes, marketing e comercial Poucas unidades de coleta Espaço físico limitado devido a infraestrutura do local Número de boxes/salas de coleta reduzido Sem área de estacionamento / convênio com estacionamentos próximos Sem sistema de gerenciamento de filas Sem sistema de autoatendimento Divulgação através da internet e de redes sociais
	OPORTUNIDADES (O)	AMEAÇAS (T)
EXTERNOS	Emergência de doenças antes desconhecidas, como a COVID-19 Localização central do laboratório Inovações tecnológicas Mudança de cultura em relação ao período de jejum para coleta	Surgimento de laboratórios de grande porte dentro da cidade Serviço utilizado poucas vezes ao ano pelo cliente Epidemias e pandemias Insatisfação do cliente

O presente estudo de satisfação de clientes foi realizado em um laboratório clínico privado acreditado com usuários da área urbana e que moravam principalmente num raio de 25 km do laboratório. A maioria dos clientes do laboratório é do sexo feminino (59%), o que corrobora estudos realizados em Varna, Bulgária (59%) (25), Adis Abeba (62,8%) (26) e em Harar (53,1%), os dois últimos na Etiópia (27). Esse dado, analisado junto a realização dos exames pelo motivo principal de “rotina” por 50% dos clientes, pode corroborar o fato de que as mulheres procuram mais os serviços de saúde (28,29). Entretanto, também pode estar relacionado diretamente à distribuição populacional por sexo no Brasil, onde há uma leve predominância do sexo feminino (51,03%) (30).

A amplitude de idade dos clientes pesquisados também foi semelhante ao estudo em Varna (25). Além disso, a média de idade dos participantes foi semelhante ao estudo de Abera e cols. (2017), mas maior do que o estudo de Georgieva e cols. (2014) e de Sodani e Sharma (2011),

onde predominantemente os participantes eram mais jovens (13,15,25)

No estudo de Maral e cols. (2019), que estudaram o perfil de clientes mais jovens, poder-se-ia pensar que os mesmos tendem a utilizar a internet e redes sociais como determinantes para escolha do laboratório clínico, entretanto, esse movimento não ocorreu, e somente 7,3% dos usuários usufruíram desses meios para a escolha do laboratório (14). Ainda, o número de clientes que conheceu e escolheu o laboratório por indicação de amigos ou familiares também foi semelhante ao observado no estudo de Maral e cols. (2019)(26,4%).

No estudo de Georgieva e cols. (2014), apenas 20% dos clientes escolheram o laboratório por indicação do médico (25), dado contrário ao nosso estudo (50%) que corrobora os de Maral e cols. (2019) (52,7%) (14). Assim, considerando que 70% das decisões médicas são baseadas nos resultados dos testes laboratoriais (26), é relevante salientar a importância da credibilidade do laboratório perante outros profissionais da

saúde. O laboratório estudado considera esta credibilidade como um dos impulsionadores para melhoria contínua dos processos da qualidade e para o aprimoramento do atendimento aos clientes, uma vez que metade dos clientes o escolheu por indicação de médicos.

A qualificação dos profissionais e a confiança nos resultados foram os critérios mais importantes para os participantes da pesquisa na hora da escolha do laboratório. Dessa forma, estratégias de marketing como *slogans* ou imagens nas divulgações e propagandas do laboratório que remetam a ideia de qualificação dos profissionais e de confiança nos resultados podem ser usadas para destacar essas potencialidades. Neste contexto, a dimensão da equipe comercial e de marketing foi apontada como fraqueza na análise SWOT.

Por outro lado, a localização do laboratório foi o atributo considerado menos importante para os participantes, fato que pode ser ilustrado pela elevada representação de bairros dos clientes atendidos pelo laboratório. Uma importante oportunidade de melhoria apontada pelos clientes foi a falta de estacionamento no laboratório. Avaliando a localização do laboratório estudado, pode ser percebido a impossibilidade de oferecer estacionamento próprio; porém, é possível realizar convênios com estacionamentos privados existentes nas proximidades do laboratório para que o cliente tenha maior conforto e praticidade para acessar os serviços. Outra solução seria a implantação de novos postos de coleta, uma vez que os clientes estão presentes em quase todos os bairros da cidade, o que reduziria também a fila e o tempo de espera para atendimento. Ainda, campanhas que auxiliem na mudança da cultura da necessidade de jejum para realização dos exames, e a disseminação da informação de que o laboratório realiza coletas também no período vespertino, são ações que podem auxiliar a espaçar os atendimentos e reduzir o tempo de espera dos clientes.

Na avaliação da qualidade na recepção e atendimento e na coleta do laboratório, os rankings médios dos atributos foram considerados satisfatórios, pois se apresentaram muito próximos ao máximo. Por exemplo, a avaliação média

para a higiene e organização do laboratório foi 4,9 na escala Likert, valor considerado elevado quando comparado a outros estudos que apresentaram média 3,8 (15,26) e que quase metade dos clientes relatou a limpeza precária do respectivo laboratório (27). Em geral, 99% dos participantes do presente estudo ficaram satisfeitos com as informações prestadas e com a simpatia e educação dos colaboradores na recepção e na coleta do laboratório. Esse resultado foi semelhante ao de um estudo realizado em um laboratório público hospitalar que apresentou 94,1% de satisfação dos usuários com as informações prestadas (26). Porém, foi muito superior ao observado nos estudos de Sodani e Sharma (2011) (11,1%), Mekonnen e cols. (2001) (63%) e, também, de Abera e cols. (2017) (78%) (13,15,27). O preço dos serviços do laboratório também foi mais satisfatório (ranking médio de 4,46) que o encontrado por Abera e cols. (2017) (4,12).

O laboratório estudado também apresentou elevado grau de satisfação geral. Na escala Likert, o ranking médio de satisfação (4,92) foi um pouco superior ao encontrado por Mekonnen e cols. (2001) (27). O percentual de clientes (99%) satisfeitos com o laboratório estudado foi semelhante ao observado por Maral e cols. (2019) (75%) (14). O NPS de 92 indica que os clientes vivenciaram uma experiência positiva e que existem chances de fidelização e de propaganda espontânea do laboratório.

No presente estudo a satisfação do cliente não refletiu, necessariamente, a qualidade técnica do laboratório, a qual é demonstrada pelos selos de qualidade e acreditação do laboratório clínico. O fato de 59% dos clientes relatarem conhecimento do significado dos termos acreditação e selo de qualidade pode ser resultado da realização da pesquisa em um laboratório acreditado, pois foi bem maior que os 31% dos pesquisados em um estudo em 2019 (14). Além disso, não foi motivo para escolha do laboratório. Para tanto, pode ser planejada a disseminação da informação sobre a importância de selos de qualidade na área da saúde, como *folders* entregues junto à coleta.

Assim como nos estudos realizados em Adis Abeba (15,26), não foi observada correlação entre sexo e a satisfação geral pelo laboratório.

Por outro lado, a correlação entre a satisfação geral e o menor tempo de espera para a coleta corrobora os resultados encontrados por Adane (2006) (31). Os serviços de análises clínicas tendem a deixar o cliente ansioso enquanto aguarda atendimento, e esses sentimentos negativos podem ser traduzidos em forma de insatisfação com os serviços (32). Quanto mais o cliente espera, mais insatisfeito ele fica. Ainda, este estudo demonstrou que os pacientes que aguardaram maior tempo para atendimento e para coleta, foram os menos prováveis a recomendar o laboratório para os amigos ou familiares. Contudo, os pacientes mais velhos têm mais probabilidade de recomendar o laboratório, ficaram mais satisfeitos e aguardaram menos tempo para atendimento e coleta.

Um menor tempo de espera pelos clientes mais velhos, comparado aos mais jovens, é previsto uma vez que esses possuem preferência de atendimento baseados na Lei 10.048/2000 (33). Nesse contexto, a implementação de um sistema de gerenciamento de filas, que prediz o tempo médio de atendimento e separa as senhas por funções (retirar resultado, preferencial, realizar exames), poderia minimizar o tempo que o cliente aguarda para atendimento. Esse sistema também parece ser uma estratégia para melhoria do atendimento, tendo em vista que um dos pontos reiterado por alguns participantes (1%) para melhoria do laboratório estudado foi o tempo de espera e o número insuficiente de funcionários para atendimento (1%). Também deve ser considerado que as populações estão projetadas para crescer 6 ou 7 anos na expectativa de vida até 2045 e, assim, haverá um aumento na demanda de serviços de saúde (14, 34). Somado a isso, o ritmo acelerado de vida das novas gerações leva à busca por praticidade e torna os serviços de autoatendimento um possível aliado dos laboratórios para satisfazer as necessidades dos clientes.

Clientes satisfeitos são, voluntariamente, um elo responsável pela propaganda positiva do estabelecimento através da indicação de pessoa a pessoa e influenciam diretamente na captação

de novos clientes (35,36). O estudo de Gibbons e Marr (2013) sugeriu que a internet e outras tecnologias tendem a abrir novos canais de comunicação, sendo, dessa forma, também fontes de captação de novos clientes (37). Tal fato, somado à ocorrência de que poucos clientes conheceram o laboratório a partir da internet e redes sociais, demonstra a oportunidade de implementação de estratégias de marketing para aumentar a visibilidade do laboratório em pesquisas na internet. A criação de conteúdo direcionado ao perfil dos clientes do laboratório, por exemplo, pode servir de estratégia para atrair mais consumidores que se identifiquem com a empresa e, assim, tornem-se clientes fiéis.

CONCLUSÃO

Um dos princípios da gestão da qualidade é que uma organização depende de seus clientes e, portanto, deve avaliar e satisfazer suas necessidades, procurando superar as suas expectativas. Nesse contexto, este estudo observou que, na opinião dos clientes, a qualificação do profissional é o que possui mais influência na escolha do laboratório clínico e o que menos interfere é a localização. Porém, foi observada a necessidade de reduzir o tempo de espera para atendimento do cliente, e para tal, a implementação de sistemas de gerenciamento de filas ou autoatendimento podem ser grandes aliados.

Elevada satisfação geral com os serviços do laboratório também foi constatada. Contudo, não foram avaliados todos os atributos da qualidade, como, por exemplo, o tempo de liberação dos resultados dos exames. Além disso, o estudo pode ter sido enviesado pela realização durante a pandemia da COVID-19, cujo isolamento social pode ter afetado o fluxo e perfil de clientes no laboratório.

Há poucos estudos com enfoque na satisfação dos clientes de laboratórios clínicos, que estratégias centradas no cliente ainda não é comum na área da saúde e faltam mecanismos para aumentar a retenção e lealdade dos clientes nos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

1. ISO. Laboratórios clínicos – Requisitos de qualidade e competência. ISO 15189. International Organization for Standardization [Internet]; 2012 [accessed 2020 oct 28]. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-3:v2:en>.
2. Burtis CA, Bruns DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7th. ed. Lubbock (TX): Elsevier Ltd; 2016.
3. Vieira K.F, Shitara ES, Mendes ME, Sumita NM. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2011;47(3):201-210.
4. Clarke D, Kinghorn R. Experience is everything: Here's how to get it right. PwC [Internet]; 2018 [accessed 2020 Nov 15]. Available from: <http://pwc.de/de/consulting/pwc-consumer-intelligence-series-customer-experience.pdf>.
5. ISO. Sistemas de gestão da qualidade: Fundamentos e vocabulário, ISO 9000. International Organization for Standardization [Internet]; 2015 [accessed 2020 oct 28]. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v1:en>.
6. Nascimento AQ, Gardenghi G. A mudança no foco na pesquisa de satisfação do cliente e sua aplicação em laboratórios de análises clínicas. Faculdade CEAFI, Publicações, pp. 1-8 [Internet]; 2020 [accessed 2020 nov 19]. Available from: <https://ceafi.edu.br/site/wp-content/uploads/2019/05/a-mudanca-de-foco-na-pesquisa-de-satisfacao-do-cliente-e-sua-aplicacao-em-laboratorios-de-analises-clinicas.pdf>.
7. Hemb F. Gestão do relacionamento com o cliente em uma empresa de serviços da área da saúde. Escola de Administração, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Tese). 2005.
8. Hoffmann JL, Lowitt EM. A better way to design loyalty programs. Strategy and Leadership. 2008;36(4):44-47. DOI: 10.1108/10878570810888777
9. Ferguson RJ, Paulin M, Leiriao E. Loyalty and positive word-of-mouth: Patient and hospital personnel as advocates of a customer-centric health care organization. HealthMark Q. 2007;23(3):59-77. DOI: 10.1080/07359680802086174
10. Price CP, Jones RC. The challenges in commissioning laboratory medicine (pathology) services. J Manag Marketing Healthc. 2008;1(2):166-178. DOI: 10.1179/mmh.2008.1.2.166
11. Oliveira W, Barroso CF, Coelho MA, Carvalho RM. Avaliação dos parâmetros de satisfação do cliente para a gestão da qualidade total. Governador Valadares: Universidade Vale do Rio Doce, Univale. 2008 (Dissertação)
12. Esperidião MA, Trad LA. Avaliação de satisfação dos usuários: considerações teórico-conceituais. Cad Saúde Pública. 2006;22(6):1267-1276.
13. Sodani P, Sharma K. Assessing Patient Satisfaction for Investigative Services at Public Hospitals to Improve Quality of Services. Natl J Community Med. 2011;2(3):2-6.
14. Maral S, Joshi S, Banerji A, Kale S. Perspectives of service users while choosing a clinical laboratory for testing. Indian J Public Health Res Dev. 2019;10(7):1611-1616.
15. Abera RG, Abota BA, Legese MH, Negesso AE. Patient satisfaction with clinical laboratory services at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Patient Prefer Adherence. 2017;11:1181-1188. DOI: 10.2147/PPA.S132397
16. Zeithmal V, Berry LL, Parasuraman A. The Behavioral Consequences of Service Quality. J Mark. 1996;60(4):31-46. DOI: 10.2307/1251929
17. Oliver RL. Whence consumer loyalty? J Mark. 1999; 63:33-44.
18. Ribeiro AH. Retorno financeiro dos investimentos em Marketing: Uma aplicação do modelo ROQ. INMR - Inn Man Rev. 2006;2(1):103-121.
19. Gabastou JM. Curso de gestión de calidad y buenas prácticas de laboratorio. Organ. Panam. Salud; 2016 [accessed 2020 nov 18]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31168>.
20. Agranonik M, Hirkata VN. Cálculo de tamanho de amostra: proporções. Rev HPCA. 2011;31(3):382-388.
21. Almeida-Junior RV. Estudo sobre o grau de satisfação dos usuários do serviço de transporte coletivo prestado pela empresa viação cidade Corumbá ao município Corumbá/MS. Rev GeoPantanal. 2017;23:215-230.
22. Reichheld FF. The One Number You Need to Grow. Harv Bus Rev. Cambridge (MA). 2003;81(12):46-54
23. Koladycz R, Fernandez G, Gray K, Marriott H. The Net Promoter score (NPS) for insight into client experiences in sexual and reproductive health clinics. Glob Health Sci Pract. 2018;6(3):413-424. DOI: 10.9745/GHSP-D-18-00068

24. Hay GJ, Castilla G. Object-based image analysis: Strengths, Weakness, Opportunities and Threats (SWOT). Proc. 1st Int. Conf. OBIA. 2006;VI:1-3
25. Georgieva E, Tsankova G, Kaludova, Ermenlieva N. Patient's satisfaction with laboratory services at selected medical: diagnostic laboratories in Varna. JIMAB. 2014;20(2):500-501.
26. Mindaye T, Taye B. Patients satisfaction with laboratory services at antiretroviral therapy clinics in public hospitals, Addis Ababa, Ethiopia. BMC Res Notes. 2012;184(5):1-7. DOI: 10.1186/1756-0500-5-184
27. Mekonnen A, Mekonnen A, Teklemariam Z, Kedir H, Kabew G. Patient satisfaction with laboratory services in selected government hospitals, Eastern Ethiopia. Har Bull Health Serv. 2001;1(3):12-24.
28. Waldron I, Johnston S. Why do women live longer than men? J Human Stress. 1976;2(2):19-30. DOI: 10.1016/0037-7856(76)90090-1
29. Silva SL, Torres JL, Peixoto SV. Fatores associados à busca por serviços preventivos de saúde entre adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Ciênc. Saúde Colet. 2020;25(3):783-792.
30. IBGE. Distribuição percentual da população por sexo: Brasil 1980 a 2010 [Internet]; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2010 [accessed 2020 nov 20]. Available from: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/distribuicao-da-populacao-por-sexo.html>
31. Adane G. Assessment of client satisfaction in outpatient department of zonal hospital of Tigray, Ethiopia. Addis Ababa University. 2006:179-184 (Tese)
32. Guo S, Duan Y, Liu X, Jiang Y. Three-year customer satisfaction survey in laboratory medicine in a Chinese university hospital. Clin Chem Lab Med. 2018;56(5):755-763. DOI: 10.1515/cclm-2017-0787
33. BRASIL. Lei n. 10.048, de 8 de novembro de 2000. Dispõe sobre a prioridade de atendimento às pessoas que específica, e dá outras providências. Portal da Legislação: Leis Ordinárias. 2000. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/10048.htm
34. Greaves RF, Bernardini S, Ferrari M, Fortina P, Gouget B, Gruson D, Lang T, Loh TP, Morris HA, Park JY, Roessler M, Yin P, Kricka LJ. Key questions about the future of laboratory medicine in the next decade of the 21st century: A report from the IFCC-Emerging Technologies Division. Clin Chim Acta. 2019;495(5):570-589. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.021
35. Rust RT, Zahorik AJ, Keiningham TL. Return on Quality (ROQ): Making Service Qual Fin Acc. 1995;59(04):58-70. DOI: 10.2307/1252073
36. White SS, Schneider B. Climbing the Commitment Ladder: The Role of Expectations Disconfirmation on Customers Behavioral Intentions. J Serv Res. 2000;2(3):240-253. DOI: 10.1177/109467050023002
37. Gibbons P, Marr J. Customers the future of B-to-B customer experience 2020. Walker Information; 2013 [accessed 2020 nov 15]. Available from: <https://www.walkerinfo.com/Portals/0/Documents/Knowledge%20Center/Featured%20Reports/WALKER-Customers2020.pdf>

Proposta de orientação farmacêutica na alta hospitalar a partir de overview e experiências profissionais

Proposal for a pharmaceutical orientation at hospital discharge based on an overview and professional experiences

Recebido em: 20/12/2022

Aceito em: 06/06/2023

Raiane Cavalcante LIMA¹; Evelin Soares DE BRITO²; Dayani GALATO¹

¹Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Campus Universitário, Centro Metropolitano, Ceilândia Sul, CEP 72220-275. Brasília, DF, Brasil.

²Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Administração Central (ADMC). Edifício PO 700 – (1º e 2º andar), Setor de Rádio e TV Norte (SRTVN), 701 Norte, Via W5 Norte, lote D, CEP 70.719-040. Brasília, DF, Brasil.

E-mail: dayani.galato@gmail.com

ABSTRACT

The pharmaceutical orientation in hospital discharge can contribute to patient health management, especially in the rational use of medications. It seeks to improve treatment adherence, reduce adverse reactions, and decrease hospital readmissions and mortality. This study aims to describe the pharmaceutical discharge orientation process, identifying the phases and materials used in hospital discharge. It is characterized as an *overview*, including systematic reviews studies on hospital discharge orientation and action by pharmacists. And exclusion criteria adopted: studies that specifically addressed a health problem or specific population or did not describe the discharge process. We did a workshop with authors with professional experience in the theme to describe the orientation. It was observed that for discharge orientation, it is necessary to contextualize the patient in their home environment both before and after hospitalization. The discharge service includes several activities, such as medication reconciliation, hospital discharge advice (health education), and pharmacotherapy review. Medication lists and their scheduling, discharge summaries, and reconciliation forms were adopted as strategies for the pharmaceutical discharge service. It was possible to observe that many authors refer to the need for post-discharge follow-up by adopting strategies such as phone calls, home visits, text messages, and e-mails exchange. Based on the results, it was possible to systematize a proposal for a pharmaceutical process for hospital discharge orientation and conclude that communication between health professionals and patients or caregivers during or after hospital discharge can promote better results.

Keywords: patient discharge; pharmacists; drug utilization; medication reconciliation.

RESUMO

A orientação farmacêutica de alta hospitalar (AH) pode contribuir no manejo da saúde do paciente, em especial no uso racional de medicamentos. Esta busca melhorar a adesão ao tratamento; reduzir as reações adversas; e diminuir readmissões hospitalares e mortalidade. Este estudo tem como objetivo

descrever o processo de orientação farmacêutica de AH, identificando as fases e os materiais utilizados. Caracteriza-se como um *overview*, incluindo estudos de revisão sistemática sobre orientação de AH com ação de farmacêuticos. Como critérios de exclusão adotou-se: trabalhos que abordavam especificamente um problema de saúde ou uma população ou não descreviam o processo de AH. Também foi realizada uma oficina entre os proponentes com experiência em orientação farmacêutica de AH. Observou-se que para a orientação de alta é necessário contextualizar o paciente no seu ambiente domiciliar tanto antes quanto após a hospitalização. O processo de alta contempla diversas atividades e serviços, como: conciliação medicamentosa, aconselhamento (educação em saúde) e revisão da farmacoterapia. Adotou-se como estratégias as listas de medicamentos e seu aprazamento, resumos de alta e formulários de conciliação. Foi possível observar que muitos autores referem a necessidade de acompanhamento pós-alta com a adoção de estratégias como chamadas telefônicas, visitas domiciliares e troca de mensagens de texto. Com base nos resultados foi possível sistematizar uma proposta de serviço farmacêutico de orientação de AH e concluir que, a comunicação entre os profissionais de saúde e paciente ou cuidador durante ou após a AH é fundamental para promover melhores resultados clínicos.

Palavras-chave: alta do paciente; farmacêuticos; uso de medicamentos; reconciliação de medicamentos.

INTRODUÇÃO

A alta hospitalar (AH) caracteriza-se geralmente pela evolução clínica do paciente e sua transição de cuidado do ambiente hospitalar para o comunitário, a fim de prosseguir o com seu esquema terapêutico em âmbito domiciliar (1). A preparação do paciente para a AH é um dos elementos principais nesta etapa do cuidado em saúde. Para que o paciente possa continuar sua recuperação domiciliar com maior segurança, os profissionais devem fornecer informações adequadas para que o indivíduo possa gerir o processo de autocuidado de forma responsável em seu ambiente social (2). A orientação farmacêutica na AH, muitas vezes descrita como reconciliação medicamentosa, é um processo no qual o farmacêutico, em conjunto com a equipe multidisciplinar, busca a melhoria do tratamento medicamentoso, a segurança do paciente, a redução nos erros relacionados ao uso dos medicamentos e a diminuição na quantidade de readmissões hospitalares. Portanto, o farmacêutico clínico pode contribuir no processo de AH na identificação de discrepâncias medicamentosas; na otimização da adesão ao esquema farmacoterapêutico; nas orientações de cuidados em saúde; no fornecimento de instruções sobre armazenamento e acesso aos medicamentos; em informações sobre potenciais

efeitos adversos e interações medicamentosas e; no desenvolvimento do empoderamento e autocuidado do paciente (3,4). Entretanto, devido a fatores como baixa escolaridade, limitações linguísticas, ou até questões emocionais como ansiedade ou depressão, podem prejudicar a compreensão e memorização de instruções repassadas aos pacientes e conseqüentemente, trazer resultados negativos ao tratamento farmacológico (5).

Neste sentido, na pós-internação o paciente encontra-se sujeito à maior ocorrência de eventos adversos a medicamentos e a baixa adesão à terapia (6). Como abordado anteriormente, limitações como a falta de comunicação adequada com o paciente antes da AH tem sido relacionada a um maior risco de readmissões hospitalares e mortalidade (5). Ou seja, até 60 % de todos os erros de medicação ocorrem durante as transições de cuidado, além disso, 40 % das reinternações hospitalares podem estar associadas às transições de cuidado abaixo do ideal e aproximadamente uma em cada cinco altas podem se tornar readmissões não planejadas (7,8). Dessa forma, as intervenções farmacêuticas na AH podem levar a melhora significativa dos desfechos desta transição (9).

O processo de trabalho clínico abrange diversas ações envolvendo a equipe de saúde e os pacientes; as atividades de apoio; e todos os elementos que constituem a relação profissio-

nal-paciente. Conhecer o processo da orientação de AH é necessário para buscar qualidade nos serviços de saúde, para atender às necessidades de saúde da população, promover o empoderamento do paciente, e melhorar o processo de cuidado por parte dos farmacêuticos (10).

Segundo o Modelo Donabedian (11), a avaliação dos serviços de saúde devem ser baseados na relação entre as dimensões de estrutura, processo e resultado, em que a “estrutura” corresponde às dimensões físicas, materiais e organizacionais do serviço de assistência em saúde, o “processo” equivale às atividades desenvolvidas entre o profissional de saúde e o indivíduo a fim de promover qualidade no cuidado à saúde, e os “resultados” estão relacionados com o desfecho final e as mudanças no tratamento do paciente decorrentes dos cuidados prestados (12).

Desta forma, este estudo tem por objetivo descrever o processo de orientação farmacêutica de alta de forma a conhecer o processo desenvolvido por farmacêuticos na literatura, além de relacionar os materiais de apoio utilizados no planejamento de AH. Cabe destacar que pela quantidade de evidências publicadas a respeito do tema, optou-se por realizar um *overview*, ou seja, uma revisão incluindo apenas revisões sistemáticas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo realizado em duas etapas, a primeira caracteriza-se por um *overview* (revisão de revisões sistemáticas) e a segunda de reflexão da prática farmacêutica dos proponentes do trabalho.

Para a *overview*, a pergunta de pesquisa foi: “Como o processo de trabalho na orientação de AH é desenvolvido por farmacêuticos?” A pesquisa na literatura foi norteada pelos seguintes descritores: ((“*Patient Discharge*” or “*hospital discharge*”) and (“*pharmacist*” or “*pharmacy*” or “*Pharmacy Service*” or “*clinical Pharmacy*” or “*pharmaceutical care*”) and (*Hospital*) and “*systematic review*”). Adotou-se como base de dados o *Medline (Pubmed)*, *Web of Science* e o *Scopus*, sendo utilizado como delimitador o tipo de estudo (revisão sistemática). Não houve delimitação de data de publicação ou de língua.

A não delimitação de língua deu-se pelo motivo de não se ter identificado um fato histórico que justificasse tal medida.

Os trabalhos identificados foram incluídos no programa Rayyan® sendo inicialmente excluídas as duplicatas. Posteriormente houve a análise dos títulos e resumos, sendo esta etapa realizada por dois pesquisadores independentes no modo de cegamento do programa. As divergências foram resolvidas em uma reunião de consenso.

Como critérios de inclusão, foram selecionadas revisões sistemáticas que abordassem orientação de AH que contemplassem a ação do farmacêutico. Foram excluídos trabalhos que abordavam especificamente uma doença, problema de saúde ou uma população específica, além de trabalhos que não descreviam as intervenções e nem relatavam o processo ou as estratégias de trabalho adotadas durante AH. Destaca-se que havia artigos sobre atividades do farmacêutico na orientação de alta que descreviam apenas os desfechos, sem descrever claramente a intervenção realizada. Foram coletadas da literatura selecionada informações sobre os serviços desenvolvidos, bem como de materiais desenvolvidos e instrumentos de apoio utilizados.

As proponentes do estudo, com experiência no processo de AH (três farmacêuticas), se reuniram em uma oficina para discussão dos achados da revisão (aplicabilidade) e para a construção de uma proposta de alta farmacêutica com base no referencial de Donabedian (11), descrevendo os domínios de estrutura, processo e resultados necessários para a sua realização. Além da descrição destes domínios, os proponentes realizaram a sistematização de uma proposta de alta considerando possíveis atores envolvidos e materiais necessários.

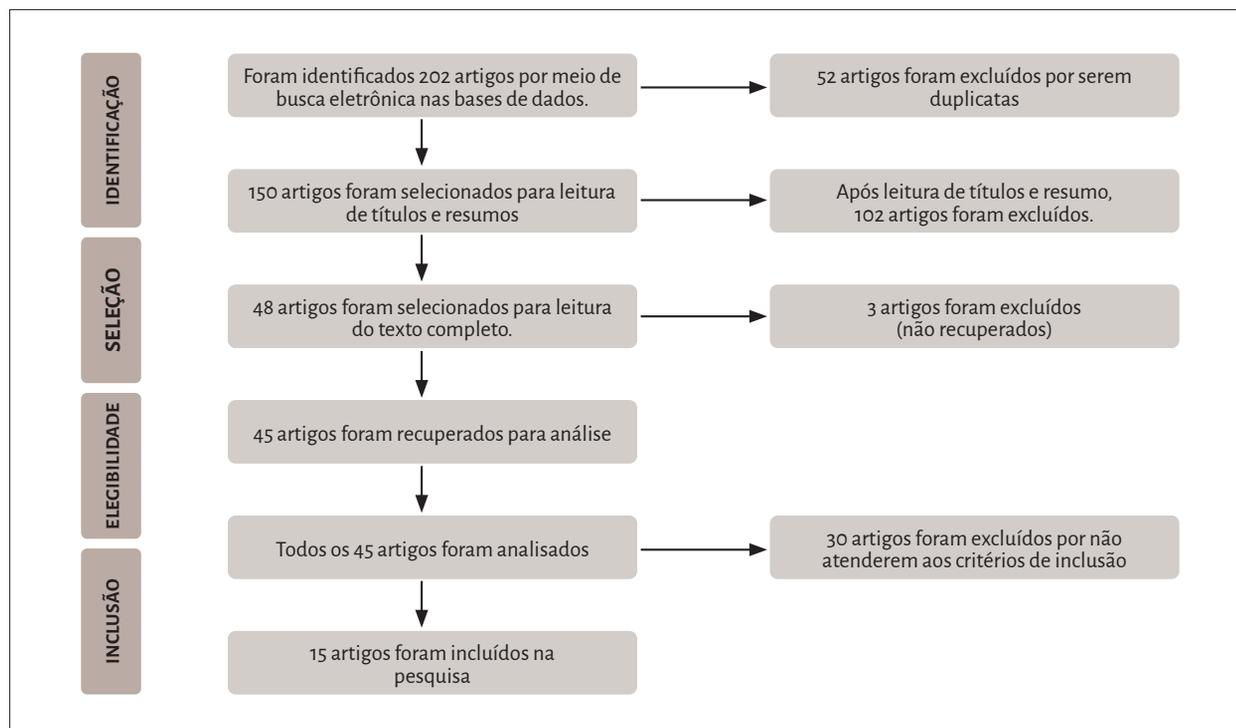
Esta oficina foi realizada de forma virtual, contando com a participação de todos as proponentes do presente trabalho. A oficina teve duração aproximada de duas horas e foi dividida em duas etapas, na primeira as proponentes contribuíam com a descrição de cada um dos domínios propostos segundo o referencial teórico adotado (11). Na segunda etapa, foi realizada a leitura das anotações realizadas e consensuado as contribuições descritas. Esta oficina foi gravada e todos as sugestões foram registradas

e posteriormente analisadas pelos participantes. Posteriormente, a versão apresentada foi aquela aprovada por todos os envolvidos.

Por se tratar de um estudo de revisão seguido de uma oficina das próprias proponentes, este

trabalho não foi submetido à apreciação de um comitê de ética em pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos, contudo ressalta-se que foram tomados cuidados para manter a fidelidade das informações dos trabalhos selecionados.

Figura 1. Fluxograma representativo das etapas da presente pesquisa.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 202 trabalhos, que posteriormente foram extraídos para o programa Rayyan® e após as etapas de seleção foram incluídos ao final 15 artigos (Figura 1).

O Quadro 1 apresenta a caracterização dos 15 estudos incluídos nesta pesquisa após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. E no Quadro 2 é apresentado o processo de orientação farmacêutica de AH descrito por alguns dos trabalhos selecionados.

O Quadro 3 demonstra a estrutura descrita nos trabalhos identificados, esta foi dividida em recursos humanos, atividades/serviços realizados e estratégias adotadas e o Quadro 4, há a apresentação dos resultados da oficina

realizada entre as proponentes do estudo com base em suas experiências, no *overview* e usando o referencial de Donabedian (2016) (11).

A proposta sustenta-se no argumento de que a AH do paciente deve ser acordada com a equipe multiprofissional e não realizada por um único profissional (unidirecional). Neste sentido, diversas questões devem ser consideradas, o que inclui o acesso ao tratamento medicamentoso para continuidade no âmbito domiciliar, bem como a orientação farmacêutica sobre o uso correto dos medicamentos. Destaca-se que a adoção de medidas de autocuidado como as orientações com a alimentação, ferida cirúrgica, higiene entre outras, relaciona-se intimamente ao uso racional de medicamentos, pois via de regra, quando corretamente seguidas diminuem a necessidade de uso de medicamentos.

Quadro 1. Caracterização das revisões sistemáticas sobre orientação farmacêutica de alta incluídas no Overview (todas as publicações estão em inglês)

Autores	Ano	Estudo	País	Intervenções
Fernandes e cols (4)	2020	Revisão de escopo	Brasil	Plano de alta de medicamentos Plano de alta contendo as mudanças na farmacoterapia. Materiais educativos. Lista de alta conciliada
Bethishou e cols (13)	2020	Revisão sistemática	Estados Unidos da América	Reconciliação medicamentosa. Educação e aconselhamento ao paciente. Rounds multidisciplinares Gerenciamento de terapia medicamentosa. Avaliação de barreiras de adesão. Assistência ao acesso a medicamentos. Providência de transportes. Telefonemas pós-alta. Visitas domiciliares e clínicas. Transmissão de informações para o prestador de cuidados mais próximo (serviços de saúde).
Bach e cols (14)	2019	Revisão sistemática	Estados Unidos da América	Reconciliação medicamentosa. Aconselhamento de alta. Educação ao paciente.
Tobiano e cols (15)	2019	Revisão sistemática de estudos mistos	Austrália	Aconselhamento farmacêutico. Sessões de aconselhamento individual. Listas de medicamentos impressos. Telefonemas pós-alta hospitalar. Resumos audiovisuais de alta. Lista de verificação de alta completa.
Daliri e cols (16)	2021	Revisão sistemática e metanálise	Holanda	Consultas com o paciente. Reconciliação medicamentosa. Lista de medicamentos de alta. Telefonema pós-alta Visitas adicionais à clínica de atenção primária ou farmácia comunitária ou residências dos pacientes. Instruções comunicadas de alta aos prestadores de cuidados primários com informações escritas.
Rodrigues e cols (17)	2017	Revisão sistemática e metanálise	Estados Unidos	Reconciliação medicamentosa Consultas de orientação para o paciente Orientações de acesso aos medicamentos Plano de desenvolvimento de alta hospitalar Acompanhamento centrado no paciente Acompanhamento centrado no profissional de saúde Uso de ferramentas de adesão à medicação

Autores	Ano	Estudo	País	Intervenções
Killin e cols (18)	2021	Revisão sistemática	Canadá	<p>Reconciliação medicamentosa impressa e eletrônica.</p> <p>Sessão de orientação de medicamentos na alta.</p> <p>Lista de medicamentos.</p> <p>Aplicativo automatizado de reconciliação medicamentosa.</p> <p>Resumos de alta.</p>
Pevinick e cols (19)	2021	Revisão Overview	Estados Unidos da América	<p>Orientação ao paciente.</p> <p>Revisão medicamentosa.</p> <p>Sessões de entrevistas.</p> <p>Acompanhamento pós-alta.</p> <p>Mudança nas prescrições.</p> <p>Orientações sobre acesso à assistência a medicamentos.</p> <p>Chamadas telefônicas.</p> <p>Mensagens de texto.</p> <p>Questionários.</p> <p>Diagramas.</p> <p>Fluxogramas.</p> <p>Listas de medicamentos.</p> <p>Tabelas e Templates.</p>
Lopez e cols (20)	2022	Revisão da literatura	Estados Unidos da América	<p>Chamadas telefônicas.</p> <p>Videoconferências.</p> <p>Software de teleconferência.</p> <p>Gráficos eletrônicos e Tablets</p>
Mekonnen e cols (21)	2016	Revisão sistemática e meta-análise	Austrália	<p>Entrevistas.</p> <p>Aconselhamento de alta.</p> <p>Reconciliação medicamentosa.</p> <p>Revisão da farmacoterapia.</p> <p>Plano de acompanhamento.</p> <p>Formulário padrão de reconciliação medicamentosa.</p> <p>Visitas domiciliares</p> <p>Telefonemas.</p> <p>E-mails de acompanhamento</p> <p>Resumos de alta.</p> <p>Carta de avaliação de alta enviada ao serviço de saúde.</p> <p>Ficha de registro de medicamentos.</p> <p>Lista de medicamentos (enviada ao serviço de saúde).</p>
Ensing e cols (22)	2015	Revisão sistemática	Holanda	<p>Orientação ao paciente na alta.</p> <p>Reconciliação de alta.</p> <p>Revisão da farmacoterapia.</p> <p>Carta de alta para os pacientes.</p> <p>Visitas domiciliares, visitas clínicas e telefonemas.</p>

Autores	Ano	Estudo	País	Intervenções
Mekonnen e cols (23)	2016	Revisão sistemática e meta-análise	Austrália	Reconciliação medicamentosa de alta. Aconselhamento de alta. Entrevistas com pacientes. Calendário de medicamentos. Carta de alta enviada por fax aos clínicos gerais e farmacêuticos comunitários.
Spinewine e cols (24)	2013	Revisão sistemática	Bélgica	Programa proativo de planejamento de alta pela equipe da farmácia. Revisão da farmacoterapia. Aconselhamento ao paciente na alta. Plano de alta de medicamentos para o farmacêutico comunitário e os clínicos gerais. Resumo de alta para os clínicos gerais enviado por e-mail, fax, correio ou entregue ao em mãos do paciente. Resumos anexados às cartas de alta para os clínicos gerais. Cópia das informações de alta dos medicamentos.
Kwan e cols (25)	2013	Revisão sistemática	Canadá	Reconciliação medicamentosa. Reconciliação medicamentosa eletrônica (por meio de site) ou impressa.
Hesselink e cols (26)	2014	Revisão sistemática	Holanda	Revisão medicamentos de alta. Comunicação de erros de prescrição ao farmacêutico comunitário e ao médico. Fornecimento de informações aos pacientes. Alta hospitalar assistida por software com entrada informatizada do pedido médico. Acompanhamentos pós-alta. Reconciliação medicamentosa. Resumo escrito dos medicamentos de alta. Listas de seleção. Alertas (por exemplo, informações pendentes na alta). Lembretes. Informações de referência online. Ferramenta informatizada de reconciliação de medicamentos. Carta de alta assinada pelo médico. Comunicação via modelo eletrônico padrão (e-mail) Formulário de alta Documentos da alta gerados automaticamente e enviados por fax e correio.
Lipovec e cols (27)	2019	Revisão guarda-chuva	Eslovênia	Reconciliação medicamentosa. Educação ao paciente e ao cuidador. Aconselhamento ao paciente. Carta de alta hospitalar. Ligações telefônicas pós-alta. Informações escritas sobre medicamentos entregues ao paciente.

Quadro 2. Descrição dos processos de trabalho realizados na alta hospitalar.

Autores, data	Processo de trabalho descrito em estudos selecionados
Bethishou e cols, 2020 (13).	<p>Telefonemas pós-alta desde uma única ligação até três ligações programadas, o intervalo de 5 a 30 dias pós-alta.</p> <p>Consultas clínicas ou visitas domiciliares programadas pós-alta em um período de 3 a 7 dias, ou até 12 semanas após a alta hospitalar.</p> <p>Intervenções combinadas com chamadas telefônicas, consultas clínicas presenciais ou visitas domiciliares e transmissão de informações para serviços de saúde comunitários ou prestadores de cuidados primários.</p>
Bach e cols, 2019 (14).	<p>Reconciliações medicamentosas envolvendo avaliação do histórico de medicamentos, revisão abrangente de prontuários para identificar discrepâncias de medicação e consulta aos prescritores para resolução de problemas.</p> <p>Comparação de lista de medicamentos do paciente do hospital e de outras fontes a fim de identificar discrepâncias e incluir omissões, erros de medicação, duplicações e erros relacionados à dose.</p> <p>Aconselhamento de alta hospitalar com discussão dos medicamentos prescritos, com informações de porque foram prescritos, como tomá-los, da importância de tomar os medicamentos corretamente na hora certa, outros usos dos medicamentos (se aplicável) e possíveis efeitos colaterais.</p> <p>Encaminhamento de fichas de alta aos farmacêuticos comunitários para posteriormente consultarem os pacientes durante as visitas domiciliares.</p> <p>Aconselhamento aos pacientes ou cuidadores durante as visitas domiciliares fornece informações como: f inalidade do tratamento, doses adequadas dos medicamentos e como realizar o descarte adequado dos medicamentos.</p> <p>Educação do paciente ocorrendo durante a alta hospitalar, após a reconciliação medicamentosa, com telefonemas de acompanhamento ou visitas domiciliares.</p>
Tobiano e cols, 2019 (15).	<p>Durante a alta os pacientes fazem perguntas sobre os medicamentos em uso, novos ou alterados. Os profissionais compartilham informações sobre os medicamentos, avaliam erros de medicação e sugerem que os pacientes assumam comportamentos informativos para melhor precisão da alta hospitalar.</p> <p>Pacientes recebem uma lista de medicamentos codificada por cores apropriada para aqueles com baixa alfabetização em saúde e juntamente, o cronograma de uso dos medicamentos.</p> <p>Disponibilização de um resumo audiovisual da alta, filmado no hospital envolvendo roteiros que descreviam explicitamente como os profissionais de saúde deveriam incentivar a comunicação do paciente e da família durante as filmagens. O resumo pode ser assistido novamente em casa pelos pacientes.</p> <p>As informações e instruções eram claras quanto aos medicamentos de alta para o paciente, sendo impresso em linguagem leiga para instruir os indivíduos com baixa alfabetização.</p> <p>Os pacientes eram convidados a repetir os pontos chave de sua interação com os profissionais de saúde, permitindo que o profissional de saúde identifique as informações compartilhadas que precisam ser repetidas ou esclarecidas.</p> <p>Durante as sessões de aconselhamento medicamentoso, os pacientes foram incentivados a buscar apoio familiar para administrar seus medicamentos e a família foi incentivada a participar das sessões de aconselhamento, como fazer perguntas e tirar dúvidas em relação ao tratamento.</p>
Dalliri e cols, 2021 (16).	<p>Educação em saúde por um profissional de saúde por meio de informações escritas ou consultas orais;</p> <p>Reconciliação medicamentosa com foco na eliminação de discrepâncias e revisão da farmacoterapia baseada em diretrizes;</p> <p>Transferência de informações entre prestadores de cuidado, como por exemplo, em mudanças de medicação iniciadas durante a internação ou após a alta para farmacêuticos comunitários, clínicos gerais ou enfermeiros de cuidados comunitários;</p> <p>Ligações telefônicas pós-alta ou visitas adicionais à clínica de atenção primária ou farmácia comunitária ou residências dos pacientes uma semana após a alta;</p> <p>Entrevistas motivacionais e técnicas de comunicação oral, como teach-back, foram usadas para instruir os pacientes sobre os medicamentos (por exemplo, motivos para mudanças de medicamentos);</p> <p>Informações escritas aos pacientes para melhorar o uso de medicamentos após a alta, como horários diários de medicação.</p>
Rodrigues e cols, 2017 (17).	<p>Desenvolvimento do plano de alta: Receber um plano de alta que inclui itens como números de telefone de emergência, uma lista de medicamentos, consultas de acompanhamento;</p> <p>Ferramenta de adesão à medicação fornecida: Fornecer aos pacientes uma caixa/organizador de comprimidos, calendários de medicamentos ou uma ferramenta de lembrete;</p> <p>Reconciliação de medicamentos: montagem de uma lista precisa de medicamentos, incluindo uma verificação da adequação da prescrição e documentação de alterações.</p>
Killin e cols, 2021 (18).	<p>Resumos de alta com preenchimento médico, incluindo um relatório de medicamentos e uma lista de medicamentos, no dia da alta, e o farmacêutico então avalia (reconcilia) o documento quanto a erros;</p> <p>Farmacêutico e prescritor trabalham juntos para verificar os medicamentos com um checklist multidisciplinar, com medicamentos de alta após a reunião de alta;</p> <p>Sessões de ensino de medicamentos de alta foram realizadas e os pacientes receberam uma lista de medicamentos de alta com planos focados em questões de medicamentos que foram alterados durante a internação;</p> <p>Plano de cuidados de alta preparado e enviado por fax ao médico da comunidade e à farmácia.</p> <p>Telefonemas de acompanhamento do farmacêutico gerente de 3 a 5 dias após a alta para resolver quaisquer problemas de medicação desde a alta;</p> <p>Reconciliação de medicamentos em papel em um formulário contendo informações gerais, um relatório de medicamentos (contém informações sobre alterações nos medicamentos durante a internação) e uma lista de medicamentos atuais. Na alta, este formulário é discutido e entregue ao paciente e, se for o caso, enviado ao serviço de saúde da comunidade e ao clínico geral do paciente no mesmo dia.</p> <p>A lista de medicamentos no prontuário eletrônico do paciente é reconciliada por um médico e depois por um farmacêutico para controle de qualidade;</p> <p>Formulário de relatório de reconciliação de medicamentos de alta por meio do prontuário eletrônico. Contém todos os medicamentos ativos do paciente internado no momento da impressão do relatório. Após o médico preencher o formulário de pedido, as ordens de alta final são atualizadas na lista de medicamentos do paciente no prontuário eletrônico pelos auxiliares de farmácia.</p> <p>As listas atualizadas de medicamentos de alta dos pacientes estão imediatamente disponíveis para revisão em todo o atendimento contínuo.</p>

Quadro 3. Descrição da estrutura utilizada nos estudos, dos recursos humanos e dos serviços realizados e estratégias adotadas.

Autores, data	Recursos humanos	Atividades/Serviços realizados	Estratégias adotadas
Fernandes e cols, 2020 (4).	Farmacêuticos e médicos.	Plano de alta de medicamentos. Plano de alta contendo as mudanças na farmacoterapia.	Materiais educativos. Lista de alta conciliada.
Bethishou e cols, 2020 (13).	Equipe multidisciplinar, Farmacêuticos e técnicos em farmácia.	Reconciliação medicamentosa. Educação e aconselhamento ao paciente. Rounds multidisciplinares. Gerenciamento de terapia medicamentosa. Avaliação de barreiras de adesão. Assistência ao acesso a medicamentos.	Providência de transportes. Telefonemas pós-alta. Visitas domiciliares e clínicas. Transmissão de informações para o prestador de cuidados mais próximo (serviços de saúde).
Bach e cols, 2019 (14).	Farmacêuticos. Profissionais de saúde (residentes médicos, médico, enfermeiro, assistente social e coordenador assistencial). Equipe interdisciplinar/multidisciplinar.	Reconciliação medicamentosa. Aconselhamento de alta. Educação ao paciente.	Não identificado.
Tobiano e cols, 2019 (15).	Farmacêuticos, Enfermeiros, Técnicos de farmácia e Equipes multiprofissionais.	Aconselhamento farmacêutico. Sessões de aconselhamento individual.	Listas de medicamentos impressos. Telefonemas pós-alta hospitalar. Resumos audiovisuais de alta. Lista de verificação de alta completa.
Daliri e cols, 2021 (16).	Colaborações interprofissionais. Farmacêuticos. Enfermeiros e Médicos.	Consultas orais. Reconciliação medicamentosa.	Lista de medicamentos de alta. Telefonema pós-alta Visitas adicionais à clínica de atenção primária ou farmácia comunitária ou residências dos pacientes. Instruções comunicadas de alta aos prestadores de cuidados primários com informações escritas.
Killin e cols, 2021(18).	Farmacêuticos e médicos	Reconciliação medicamentosa impressa e eletrônica. Sessão de orientação de medicamentos na alta.	Listas de medicamentos. Aplicativo automatizado de reconciliação medicamentosa. Resumos de alta.
Pevinick e cols, 2021 (19)	Farmacêuticos	Educação ao paciente. Revisão medicamentosa com vistas à redução de frequência de dose ou simplificação de doses. Incorporação de doses fixas ou combinadas ao invés de terapias individualizadas. Sessão de entrevistas. Acompanhamento pós-alta. Incentivos nas reduções dos gastos. Mudança nas prescrições. Orientações sobre acesso aos programas de assistência à medicamentos.	Chamadas telefônicas. Mensagens de texto. Questionários. Diagramas. Fluxogramas. Listas de medicamentos. Tabelas e Templates
Lopez e cols, 2022 (20).	Farmacêuticos licenciados. farmacêuticos e bolsistas de farmácia. Estudantes de farmácia do quarto ano. e Residentes do primeiro ano.	Não identificado.	Chamadas telefônicas. Videoconferências. Software de teleconferência. Gráficos eletrônicos e Tablets.

Autores, data	Recursos humanos	Atividades/Serviços realizados	Estratégias adotadas
Mekonnen e cols, 2016 (21)	Farmacêuticos e Farmacêuticos clínicos.	Entrevistas. Aconselhamento de alta. Reconciliação medicamentosa. Revisão da farmacoterapia. Plano de acompanhamento.	Formulário padrão de reconciliação medicamentosa. Visitas domiciliares Telefonemas. E-mails de acompanhamento Resumos de alta. Carta de avaliação de alta enviada ao serviço de saúde. Ficha de registro de medicamentos. Lista de medicamentos (enviada ao serviço de saúde).
Ensing e cols, 2015 (22).	Farmacêuticos	Orientação ao paciente na alta. Reconciliação de alta. Revisão da farmacoterapia.	Carta de alta para os pacientes. Visitas domiciliares, visitas clínicas e telefonemas.
Mekonnen e cols, 2016 (23)	Farmacêuticos	Reconciliação medicamentosa de alta. Aconselhamento de alta. Entrevistas com pacientes.	Calendário de medicamentos. Carta de alta enviada por fax aos clínicos gerais e farmacêuticos comunitários. Ficha de registro de medicamentos. Visitas domiciliares. Chamadas telefônicas. Formulário de reconciliação medicamentosa. Resumo de alta. E-mails padronizados.
Spinewine e cols, 2013 (24).	Farmacêuticos	Programa proativo de planejamento de alta pela equipe da farmácia. Revisão da farmacoterapia. Aconselhamento ao paciente na alta.	Plano de alta de medicamentos para o farmacêutico comunitário e os clínicos gerais. Resumo de alta para os clínicos gerais enviado por e-mail, fax, correio ou entregue ao em mãos do paciente. Resumos anexados às cartas de alta para os clínicos gerais. Cópia das informações de alta do medicamento.
Kwan e cols, 2013 (25).	Farmacêuticos, médicos, enfermeiros	Reconciliação medicamentosa.	Reconciliação medicamentosa eletrônica (por meio de site) ou impressa.
Hesselink e cols, 2014 (26).	Farmacêutico clínico, médicos.	Revisão dos medicamentos de alta. Comunicação de erros de prescrição ao farmacêutico comunitário e ao médico. Fornecimento de informações aos pacientes. Alta hospitalar assistida por software com entrada informatizada do pedido médico. Acompanhamento pós-alta. Reconciliação medicamentosa.	Resumo escrito dos medicamentos de alta. Listas de seleção. Alertas (por exemplo, informações pendentes na alta). Lembretes. Informações de referência on-line. Ferramenta informatizada de reconciliação de medicamentos. Carta de alta assinada pelo médico. Comunicação via modelo eletrônico padrão (e-mail) Formulário de alta Documentos da alta gerados automaticamente e enviados por fax e correio.
Lipovec e cols, 2019 (27).	Farmacêutico e outros profissionais de saúde	Reconciliação medicamentosa. Educação ao paciente e ao cuidador. Aconselhamento ao paciente	Carta de alta hospitalar. Ligações telefônicas pós-alta. Informações escritas sobre medicamentos entregues ao paciente

Quadro 4. Síntese dos resultados da oficina segundo os domínios do processo de orientação farmacêutica de alta na perspectiva das proponentes segundo o referencial de Donabedian (1980) (11)

Domínios segundo Donabedian (1980) (11)	Processo de alta farmacêutica
Estrutura	<p>Humana: Farmacêutico clínico (capacitado ao perfil do paciente e farmacoterapia) designado ao serviço e integrado a equipe multiprofissional;</p> <p>Logística: Tempo para o preparo da alta e para a orientação; Sinalização da alta do paciente (de preferência programada junto a equipe).</p> <p>Física: Acesso ao prontuário do paciente e a prescrição de alta Local de orientação do paciente/cuidador que permita privacidade Equipamentos: Computador e impressora ligados a internet</p> <p>Materiais de apoio: Lista dos locais de acesso aos medicamentos Calendários para terapias complexas; Tabelas de aprazamento; Materiais de orientação para pacientes/cuidadores com necessidades especiais ou com baixo letramento; Bonecos/equipamentos para orientação de administração de medicamentos; Equipamentos para orientação de monitoramento domiciliar de problemas de saúde; Folders, manuais, cadernetas; Caixas organizadoras;</p>
Processo	<p>Entrevista com o paciente/cuidador para avaliação do letramento em saúde, da rotina e de condições que possam interferir no tratamento, como questões sociais e culturais (crenças);</p> <p>A orientação de alta deve iniciar durante a internação e deve ser personalizada à necessidade de cada paciente junto a equipe multiprofissional. Essa construção pode ser realizada por meio de protocolos, acompanhamento do paciente ou mesmo durante os rounds;</p> <p>O foco da orientação deve ser o uso racional dos medicamentos o que inclui o:</p> <p>Acesso; Proposta de horários de administração (se possível personalizar); Técnicas de administração; Armazenamento; Formas de monitoramento; Expectativa de efeitos da farmacoterapia; Efeitos adversos, em especial sinais de alerta; Orientação a procura de profissionais e serviços de saúde; Esclarecimento de dúvidas; Entrega de materiais de apoio (pertinentes); Outras orientações de saúde focadas no autocuidado.</p>
Resultados	<p>Acesso aos medicamentos; Adesão ao tratamento; Adesão às orientações farmacêuticas de alta; Procura a profissionais ou serviços por eventos adversos; Taxa de reinternação; Mortalidade.</p>

A Figura 2 apresenta a sistematização AH com base nos trabalhos selecionados nesta pesquisa e na oficina realizada. Cabe destacar que a figura contempla a etapa pré-internação e pós-interna-

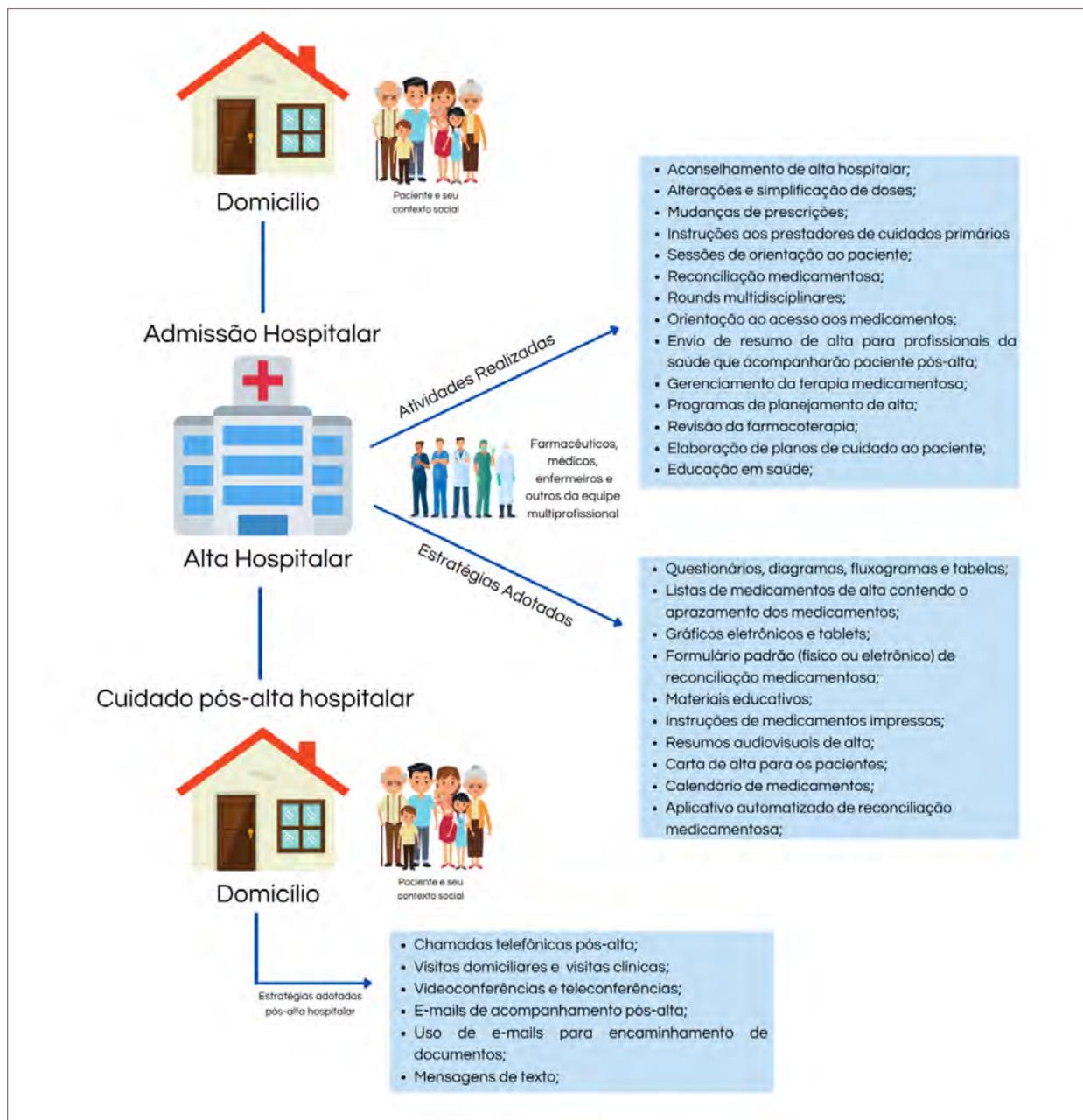
ção, sendo a primeira para a coleta de informações e a segunda para reforço das orientações e identificação / correção de problemas com o uso de medicamentos. Quanta a etapa pré, as

informações necessárias podem ser coletadas por meio da conciliação durante a hospitalização, já para a etapa pós-alta hospitalar, são necessárias estratégias de acompanhamento dos pacientes, sejam elas presenciais ou remotas.

É importante salientar que o paciente deve ser o centro deste serviço, contudo, sempre

que possível é importante envolver a família e cuidadores neste processo, em especial para os pacientes com autonomia reduzida. Além disso, cabe salientar que quando o paciente tem AH, o encaminhamento de volta a outro nível de atenção de menor complexidade deve ocorrer por meio da contrarreferência.

Figura 2. Proposta de sistematização do processo de orientação farmacêutica de alta, com a descrição das atividades realizadas e as estratégias adotadas



Diversas atividades foram encontradas durante a leitura dos trabalhos. Entre as atividades desenvolvidas no serviço farmacêutico, a reconciliação medicamentosa foi a mais citada. A reconciliação na AH busca evitar especialmente discrepâncias medicamentosas e os erros de medicação. Essas podem estar relacionadas tanto às omissões de medicamentos, erros de dose de medicamentos, uso de medicamentos não necessários, como qualquer outro evento adverso relacionado ao uso de medicamentos. Segundo Guisado-Guil e cols (2019) a reconciliação medicamentosa possui impacto nas taxas de mortalidade, tempo de permanência hospitalar, nas readmissões não planejadas, e na utilização de serviços de saúde (28). Entretanto, segundo Bach e cols (2019) a reconciliação medicamentosa mostra-se mais eficaz quando utilizada em conjunto com outras estratégias de educação em saúde para os pacientes a fim de evitar readmissões hospitalares (14).

Outra atividade recorrente desenvolvida no momento da AH foi o de aconselhamento ao paciente, compreendido no serviço de educação em saúde (29). Este serviço busca orientar o paciente sobre o seu tratamento, discutir sobre a prescrição e indicação dos medicamentos, tirar as dúvidas quanto ao uso dos medicamentos, fornecer informações necessárias tanto sobre acesso, armazenamento quanto uso dos medicamentos e possíveis interações ou efeitos adversos, e esclarecer informações o que pode auxiliar na adesão à farmacoterapia. Além disso, outras orientações sobre o autocuidado também podem ser fornecidas. Segundo Bach e cols (2019), algumas pesquisas que focam na educação do paciente durante a AH demonstraram redução nas readmissões hospitalares entre 17 e 30 % (14).

Revisões da farmacoterapia também foram utilizadas para melhorias durante o processo de AH. Essas revisões podem acontecer por meio de reuniões com a equipe multiprofissional para discussão dos medicamentos prescritos, por meio de criação de listas de medicamentos e, posteriormente, por aconselhamento ao paciente, realizar as orientações sobre mudanças no seu tratamento, incluindo alterações de inclusão ou exclusão de medicamentos. Segundo Tobiano e cols (2019), a adoção dessa atividade torna

possível que os pacientes conheçam sobre seus tratamentos e possam receber informações sobre uso racional dos medicamentos, conhecimento sobre suas indicações, podendo contribuir na melhora da adesão a farmacoterapia (15).

Porém, não só as atividades e instrumentos utilizados durante o processo de AH são relevantes para melhorias na adesão ao tratamento, também são necessárias ações e intervenções junto ao paciente pós-alta hospitalar. Em relação às estratégias adotadas no ambiente pós-alta, temos atividade remotas como as chamadas telefônicas, mensagens de texto, e-mails e consultas programadas, além de presenciais como as próprias consultas programadas e visitas domiciliares. Segundo Bethishou e cols (2020), houve impacto na redução das taxas de readmissão hospitalar após as visitas domiciliares, sendo estas realizadas tanto de forma isolada quanto em conjunto com outras intervenções, como chamadas telefônicas (13).

Por fim, com base nos resultados foi possível sistematizar uma proposta de serviço farmacêutico de orientação de AH, que envolve etapas pré-internação e pós-internação, envolvendo o paciente e pessoas do seu contexto social, além de outros profissionais da equipe multidisciplinar. Há evidências de que uma orientação farmacêutica de alta bem estruturada pode melhorar a adesão ao tratamento e diminuir os riscos de readmissões hospitalares, além de eventos adversos (30). Os resultados sugerem que uma boa comunicação entre profissional de saúde e paciente ou cuidador durante ou após a AH pode promover melhores resultados na farmacoterapia (31), e neste sentido a continuidade do cuidado em domicílio, mesmo que de forma remota, auxilia neste processo de comunicação efetiva.

Cabe ainda destacar o papel multiprofissional e interdisciplinar da AH, pois quando programada em equipe, o treinamento do paciente por parte de diferentes profissionais pode ser iniciado de forma precoce de maneira a não sobrecarregar o paciente com informações no momento de saída do hospital. Além disso, quando realizado de forma compartilhada, informações essenciais são reforçadas evitando repetições ou mesmo orientações divergentes.

Além disso, a AH representa o retorno do paciente ao seu domicílio e possivelmente a serviços de saúde de menor complexidade e para que o cuidado possa ser continuado é importante que ocorram encaminhamentos. Isso dentro do sistema de saúde brasileiro é compreendido como serviço de contrarreferência e no caso da revisão realizada vários autores sustentam a importância deste sistema (13,14).

Também cabe destacar que a orientação deve ser desenhada segundo as necessidades individuais de cada paciente. O importante é que os profissionais definam quais as competências os pacientes/cuidadores devam ter para que seja possível realizar os cuidados no domicílio. A partir disso, e da avaliação prévia de conhecimentos, atitudes e habilidades do paciente/cuidador traça-se as estratégias, as quais também devem ser personalizadas. Neste sentido, características como a escolaridade devem ser sempre observadas, buscando-se adaptar as orientações a pacientes/cuidadores com necessidades especiais.

Em relação às limitações da pesquisa, pelas estratégias de busca adotadas, bases de dados e algoritmos, nem todos os trabalhos (revisões) que abordavam orientação de alta farmacêutica foram identificados. Além disso, não foi aplicado qualquer instrumento de avaliação da qualidade dos trabalhos incluídos, o que representa uma

outra fragilidade do estudo. Ademais, as proponentes da pesquisa que participaram da oficina atuam em hospitais públicos da mesma cidade, o que pode trazer vieses à proposta apresentada. Contudo, mesmo com esta limitação, acredita-se que os achados apresentados poderão possibilitar a implementação de novos serviços voltados aos pacientes em AH por parte dos farmacêuticos.

CONCLUSÃO

O cuidado individualizado centrado no paciente pode ajudar a aumentar a confiança, empoderando o paciente e promovendo o autocuidado. Estratégias eficazes, para que os pacientes consigam realizar o autogerenciamento da saúde após a AH, são imprescindíveis para a recuperação dos pacientes. A orientação farmacêutica na AH, quando desenvolvida de maneira efetiva e clara, por meio de ferramentas de cuidado, pode aumentar a capacidade de autocuidado, favorecer a adesão ao tratamento proposto, reduzir a ocorrência de complicações, aproximar a comunicação entre a instituição/profissionais/paciente, família e comunidade e o cuidado fornecido aos pacientes de forma resolutiva e humanizada, além de contribuir para a sistematização da assistência oferecida pela equipe multiprofissional.

REFERÊNCIAS

- 1 Lima LF, Martins BCC, Oliveira FRP, Cavalcante RMA, Magalhães VP, Firmino PYM, Adriano LS, Silva AM, Flor MJN, Néri EDR. Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. *Einstein*. 2016;14(3):359-365. DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3481
- 2 Galvin EC, Wills T, Coffey A. Readiness for hospital discharge: A concept analysis. *J Adv Nurs*. 2017;73(11):2547-2557. DOI: 10.1111/jan.13324.
- 3 Gonçalves ST, Oliveira TC, Santos BRF, Elmescany SB, Vieira HKS, Henriques KGG, Monteiro FC, Leal ACM, Silva MVS. A importância da orientação farmacêutica na alta hospitalar e no processo do autocuidado pós-alta: uma revisão integrativa. *Res Soc Develop*. 2022;11(4):e32811427099. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27099
- 4 Fernandes BD, Almeida, PHRF, Foppa AA, Sousa CT, Ayres LR, Chemello C. Pharmacist-led medication reconciliation at patient discharge: A scoping review. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(5):605-613. DOI: 10.1016/j.sapharm.2019.08.001.
- 5 Becker C, Zumbrunn S, Beck K, Vincent A, Loretz N, Müller J, Amacher SA, Schaefer R, Hunziker S. Interventions to Improve Communication at Hospital Discharge and Rates of Readmission. *Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2119346. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19346.
- 6 Costa JM, Martins JM, Pedroso LA, Braz CL, Reis AMM. Otimização dos cuidados farmacêuticos na alta hospitalar: implantação de um serviço de orientação

REFERÊNCIAS

- e referenciamento farmacoterapêutico. RBFHSS. 2014;5(1):38-41.
- 7 Van Spall H, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Haynes RB, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1427-1443. DOI: 10.1002/ejhf.765
 - 8 Nguyen V, Sarik DA, Dejos MG, Hilmas E Development of an Interprofessional Pharmacist-Nurse Navigation Pediatric Discharge Program. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23(4):320-328. DOI: 10.5863/1551-6776-23.4.320.
 - 9 Bonetti AF, Reis WC, Mendes AM, Rotta I, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Impact of Pharmacist-led Discharge Counseling on Hospital Readmission and Emergency Department Visits: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Hosp Medicine.* 2020;15(1):52-59. DOI: 10.12788/jhm.3182
 - 10 Soares LSS, La Mata, JAI, Santana RS, Galato D. Evaluation of pharmaceutical care in Brazilian primary health services settings: expanding objects and approaches. *Braz J Pharm Sci.* 2022;58:e18733 DOI: 10.1590/s2175-97902020000318733.
 - 11 Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring: the definition of quality and approaches to its assessment. Miami: Health Administration Press. 1980.
 - 12 Feitosa ANC, Oliveira CL, Duarte EB, Oliveira AM. Avaliação em Saúde: Uma Revisão Integrativa. *Rev Psico.* 2016;10(30):274-281.
 - 13 Bethishou L, Herzik K, Fang N, Abdo C, Tomaszewski DM. The impact of the pharmacist on continuity of care during transitions of care: A systematic review. *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(1):163-177.e2. DOI: 10.1016/j.japh.2019.06.020
 - 14 Bach QN, Peasah SK, Barber E. Review of the Role of the Pharmacist in Reducing Hospital Readmissions. *J Pharm Pract.* 2019;32(6):617-624. DOI: 10.1177/0897190018765500.
 - 15 Tobiano G, Chaboyer W, Teasdale T, Raleigh R, Manias E. Patient engagement in admission and discharge medication communication: A systematic mixed studies review. *Int J Nurs Stud.* 2019;95:87-102. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.04.009
 - 16 Daliri S, Boujarfi S, El Mokaddam A, Scholte Op Reimer WJM, Ter Riet G, Den Haan C, Buurman BM, Karapinar-Çarkit F. Medication-related interventions delivered both in hospital and following discharge: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf.* 2021;30(2):146-156. DOI: 10.1136/bmjqs-2020-010927
 - 17 Rodrigues CR, Harrington AR, Murdock N, Holmes JT, Borzadek EZ, Calabro K, Martin J, Slack MK. Effect of Pharmacy-Supported Transition-of-Care Interventions on 30-Day Readmissions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2017;51(10):866-889. DOI: 10.1177/1060028017712725.
 - 18 Killin L, Hezam A, Anderson KK, Welk B. Advanced Medication Reconciliation: A Systematic Review of the Impact on Medication Errors and Adverse Drug Events Associated with Transitions of Care. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2021;47(7):438-451. DOI: 10.1016/j.jcjq.2021.03.011
 - 19 Pevnick JM, Anderson LJ, Chirumamilla S, Luong DD, Noh LE, Palmer K, Amer K, of Rita Shane R, Nuckols TK, Lesser RB, Schnipper JL. Tools and tactics for post-discharge medication management interventions. *Am J Health-Syst Pharm.* 2021;78(7):619-632. DOI: 10.1093/ajhp/zxab010.
 - 20 Lopez NA, Kerelos T, Hale G. The Impact of Pharmacists on Telehealth During Transitions of Care: A Literature Review. *J Pharm Pract.* 2022;1-7. DOI: 10.1177/08971900221104707
 - 21 Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JAE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010003. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010003.
 - 22 Ensing HT, Stuijt CCM, Van Den Bemt BJB, Van Dooren AA, Karapinar-Çarkit F, Koster ES, Bouvy ML. Identifying the optimal role for pharmacists in care transitions: A systematic review. *J Manag Care Pharm.* 2015;21(8):614-638. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.8.614
 - 23 Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JAE. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):128-144. DOI: 10.1111/jcpt.12364.
 - 24 Spinewine A, Claeys C, Foulon V, Chevalier P. Approaches for improving continuity of care in medication management: A systematic review. *Int J Qual Health Care.* 2013;25(4):403-417. DOI: 10.1093/intqhc/mzt032.
 - 25 Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication

- Reconciliation During Transitions of Care as a Patient Safety Strategy A Systematic Review THE PROBLEM Ann Intern Med [Internet]. 2013;158(5):397. Available from: www.annals.org
- 26 Hesselink G, Schoonhoven L, Barach P, Spijker A, Gademan P, Kalkman C, Liefers J, Vernooij-Dassen M, Wollersheim H. Improving Patient Handovers From Hospital to Primary Care A Systematic Review. Ann Intern Med. 2014;157(6):417-428. DOI: 10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00006
- 27 Lipovec CN, Zerovnik S, Kos M. Pharmacy-supported interventions at transitions of care: an umbrella review. Int J Clin Pharm [Internet]. 2019;41(4):831-852. DOI: 10.1007/s11096-019-00833-3
- 28 Guisado-Gil A, Mejías-Trueba BM, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Hidalgo M, Ramírez-Duque N, Santos-Rubio MD. Impact of medication reconciliation on health outcomes: An overview of systematic reviews. Res Social Adm Pharm. 2020;16(8):995-1002. DOI: 10.1016/j.sapharm.2019.10.011.
- 29 CFF. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Conselho Federal de Farmácia. 2016. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf
- 30 Al-Hashar A, Al-Zakwani I, Eriksson T, Sarakbi A, Al-Zadjali B, Al Mubaihsi S. Impact of medication reconciliation and review and counselling, on adverse drug events and healthcare resource use. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1154-1164. DOI: 10.1007/s11096-018-0650-8.
- 31 Manias E, Bucknall T, Hughes C, Jorm C, Woodward-Kron R. Family involvement in managing medications of older patients across transitions of care: A systematic review. BMC Geriatr. 2019;19(1):1-21. DOI: 10.1186/s12877-019-1102-6.

Morfoanatomía comparada de dos especies de “jagueté ka’a” – *Baccharis crispa* Spreng. y *B. trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) – utilizadas con fines medicinales en Paraguay

Comparative morphoanatomy of two species of “jagueté ka’a” – *Baccharis crispa* Spreng. and *B. trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) – used for medicinal purposes in Paraguay

Morfoanatomia comparada de duas espécies de “jagueté ka’a” – *Baccharis crispa* Spreng., and *B. trimera* (Less.) DC. (Asteraceae), usadas para fins medicinais no Paraguai

Recebido em: 18/01/2023

Aceito em: 20/03/2023

Ever José LÓPEZ Grau;
Yenny GONZÁLEZ ; Rosa Luisa Deden de Arrua

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas,
Departamento de Botánica. Campus de la UNA, Ruta Nacional PY02
“Mariscal José Félix Estigarribia” Km. 14. San Lorenzo, Paraguay.

E-mail: degenrosa@gmail.com

ABSTRACT

In Paraguay, medicinal plant species are used given their preventive and even healing faculties. They can treat several ailments, being the most common ones, digestive, respiratory, and chronic. In this context, we find species known as “jagueteka’a” *Baccharis crispa* and *B. trimera*, which are directly used for medicinal purposes in Paraguay. The main purpose of this research is to compare these two species through the exo and endomorphological descriptions, as part of their correct identification. For this, different samples of these species have been collected, from the Jardín de Aclimatación of the Chemical Science Faculty of the Universidad Nacional de Asunción college, Paraguay. These have been processed in the Botanical Department, for anatomical and morphological studies. As a result, the exomorphological and anatomical traits of the winged stems have been described, and a comparative chart of these traits has been traced. The main outstanding, differentiating traits are the ones that follow: a major development of the vascular stem of *B. crispa*, in relation to *B. trimera*; furthermore, on the marginal vein of *B. trimera*, a secretory cavity may be observed, whereas *B. crispa* one does not show any. Aside from this, common traits may be observed in both species, such as glandular fur and eglandular nestled-typed ones. Following the aforementioned study, a

determination of the exo- and endomorphological traits has been determined in the winged stems of both studied species, to contribute to the correct identification of vegetable species employed for medicinal purposes in Paraguay.

Keywords: *Baccharis crispa*; *Baccharis trimera*; medicinal plants; plant anatomy.

RESUMEN

En Paraguay las especies medicinales son empleadas como preventivas o bien como curativas; se pueden tratar diversas dolencias, siendo las más frecuentes las afecciones digestivas, respiratorias y crónicas. En este contexto se encuentran las especies conocidas como “jagareté ka’á” *Baccharis crispa* y *B. trimera*, que se emplean con fines medicinales en Paraguay. El objetivo de este trabajo es comparar estas dos especies a través de las descripciones exo y endomorfológicas como un aporte para su correcta identificación. Se han recolectado muestras de estas especies, del Jardín de Aclimatación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay, estas fueron procesadas en el departamento de Botánica, para su estudio morfológico y anatómico. Como resultado se han descrito los caracteres exomorfológicos y anatómicos de los tallos alados de ambas especies y se elaboró un cuadro comparativo de estos caracteres. Se destacan como principales caracteres de diferenciación los siguientes: un mayor desarrollo de la región vascular en el tallo de *B. crispa*, con relación a *B. trimera*; por otro lado, en la vena marginal de *B. trimera* se puede observar una cavidad secretora, mientras que la vena marginal de *B. crispa* no presenta. Además, en ambas especies se pueden observar caracteres comunes, como pelos glandulares y eglandulares de tipo nido. De esta manera, se han determinado los caracteres exo y endomorfológicos de los tallos alados de las dos especies estudiadas, con el fin de contribuir con la correcta identificación de especies vegetales empleadas con fines medicinales en Paraguay.

Palabras clave: *Baccharis crispa*; *Baccharis trimera*; planta medicinal; anatomía vegetal.

RESUMO

No Paraguai, as espécies medicinais são utilizadas como preventivas ou mesmo, como curativas; elas podem tratar diferentes doenças, sendo as mais frequentes as afecções digestivas, respiratórias e crônicas. Neste contexto, encontram-se as espécies conhecidas como “jagareteka’a” *Baccharis crispa* e *B. trimera*, que são usadas com fins medicinais no Paraguai. O objetivo deste trabalho é comparar estas duas espécies através das descrições exo e endomorfológicas como aporte para a sua correta identificação. Para isso, foram feitas colheitas das espécies, do Jardim de aclimação da Faculdade de Ciências Químicas da Universidade Nacional de Asunción, Paraguai. As mesmas foram processadas no departamento de botânica, para os estudos morfológicos e anatômicos dos caules alados de ambas espécies e elaborou-se umquadro comparativo destes caracteres. Destacam-se como principais caracteres da diferenciação os seguintes: um maior desenvolvimento da região vascular no caule da *B. crispa*, em relação a *B. trimera*; por outro lado, na veia marginal de *B. trimera* pode-se observar uma cavidade secretora, enquanto que a veia marginal da *B. crispa* não apresenta nenhuma. Além disso, as duas espécies apresentam caracteres comuns, como tricomas glandulares e aglandulares do tipo ninho. Desta maneira, determinaram-se os caracteres exo e endomorfológicos dos caules alados das duas espécies estudadas, com o fim de contribuir com a identificação das espécies vegetais usadas com fins medicinais no Paraguai.

Palavras-chave *Baccharis crispa*; *Baccharis trimera*; plantas medicinais; anatomia vegetal

INTRODUCCIÓN

En Paraguay las especies medicinales son empleadas como preventivas o bien como curativas, se tratan afecciones crónicas; además, para regular la fecundación, la población emplea frecuentemente plantas medicinales (1). Basualdo y cols (2004) mencionaron que con plantas medicinales se pueden combatir 85 tipos diferentes de afecciones y dolencias, siendo las más frecuentes las afecciones de tipo digestivo, respiratorio y crónicas, como la diabetes e hipertensión arterial (2). A su vez, Pin (2009), reportó 306 plantas medicinales entre nativas y exóticas para tratar diferentes afecciones (3) y Degen y González (2014), mencionaron 37 especies de plantas como antiinflamatorias (4). También, Vera (2009), menciona 60 especies en tres áreas protegidas, entre exóticas y nativas, que se utilizan en la medicina popular paraguaya (5), y Ebenhoch y cols (2021), mencionaron 18 especies para tratar afecciones relacionadas al estrés (6).

Baccharis es un importante género perteneciente a la familia Asteraceae, y la tribu Asterea; posee aproximadamente 500 especies distribuidas principalmente de la región sudoeste a sur de Brasil, extendiéndose hasta Argentina, Paraguay, Uruguay y Bolivia (7,8). En Paraguay, Zuloaga y cols (2008) mencionaron unas 49 especies del género *Baccharis* (9). Dentro de las especies de *Baccharis* que se utilizan en el país como medicinales, Soria (1993) menciona 6 especies aladas de este género (10) y actualmente son cinco especies (11). Dentro de éstas, *Baccharis crispa* Spreng. y *Baccharis trimera* (Less.) DC., ambas especies conocidas como “jagueté ka’á”, han sido reportadas como medicinales, y se les atribuye propiedades digestivas, para combatir problemas estomacales (2,3,10,12,13), diurética, colagoga y como protector hepático (14,15). *Baccharis crispa* y *B. trimera* son difíciles de diferenciar por su gran parecido exomorfológico. Por ello, Giuliano (2001) (8) estableció que la principal diferencia morfológica entre ambas especies es la forma y tamaño del involucre en los capítulos femeninos. Sin embargo, en Paraguay se comercializan los tallos sin las flores, o raramente las tienen, por lo que no

es posible diferenciarlas por este carácter, es por ello, que resulta fundamental describir los caracteres endomorfológicos de ambas especies y establecer parámetros de diferenciación.

En este contexto, el presente trabajo fue realizado en el marco de la Tesis de Maestría del Programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Ciencias Químicas- UNA, y el objetivo fue comparar las dos especies de “jagueté ka’á”, *Baccharis crispa* Spreng., y *B. trimera* (Less.) DC., (Asteraceae), cultivadas y utilizadas con fines medicinales en Paraguay, a través de las descripciones exo y endomorfológicas como un aporte para su correcta identificación e inclusión en el listado de especies que podrían ser aprobadas para uso y comercialización por la autoridad regulatoria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño Metodológico. Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal.

Material de estudio y testigo. Las muestras analizadas corresponden a las especies de *Baccharis crispa* y *Baccharis trimera* (Asteraceae), cultivadas en el Jardín de Aclimatación de la Facultad de Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Asunción (FCQ-UNA). Se prepararon ejemplares de herbario:

- *Baccharis crispa* Spreng.: R. Degen & E. López, 4808 (FCQ)
- *Baccharis trimera* (Less.) DC.: R. Degen & E. López, 4809 (FCQ)

Las muestras para analizar fueron tomadas de la porción media de los tallos alados de ambas especies; éstas fueron fijados en AFA (alcohol 70%, formol y ácido acético, 90:5:5) (16). El material fue deshidratado según la técnica de Johansen (1940) (17), modificada por González y Cristóbal (1997) (18), empleando un equipo de deshidratación automática incluido en parafina. Con los bloques obtenidos se realizaron cortes transversales de 5-10 µm de espesor con micrótopo rotativo Slee Mainz Cut 6062, coloreándose con safranina – azul de Astra, según la técnica de Luque y cols (1996) (19).

Las observaciones exomorfológicas se realizaron con el Microscopio estereoscópico (ME)

Olympus BHK en el Departamento de Botánica – FCQ. Para las observaciones de los caracteres endomorfológicos se utilizó el microscopio óptico OLIMPUS CX41 al que le fue incorporada una cámara digital AmScopeToupView (2011) para la toma de fotografías y fueron editadas con el software Micam (2012), las escalas están expresadas en micras.

Para describir la epidermis las muestras fueron diafanizadas según la técnica de Dizeo de Strittmatter (1973) (20), con hipoclorito de sodio al 50% e hidrato de cloral al 5%.

Para la descripción del tipo de estomas se tuvo en cuenta la clasificación del Manual de Arquitectura foliar del Instituto Smithsonian (LAWG, 1999) (21).

RESULTADOS Y DISCUSSION

Se presenta las descripciones exo y endomorfológicas de las dos especies y un cuadro comparativo de estas.

BACCHARIS CRISPA SPRENG. (“JAGUARETÉ KA’Á”)

Caracteres exomorfológicos. Tallos con tres alas frecuentemente crespadas (Figura 1A y 1B).

CARACTERES ENDOMORFOLÓGICOS

Indumento. Ambas caras de la extensión laminar presentan pelos glandulares y eglandulares de base pluricelular y en la punta una célula alargada que termina en punta; ambos tipos de pelos nacen de un mismo punto, estructura denominada en nido. (Figura 2A).

Figura 1. *Baccharis crispa* Spreng.



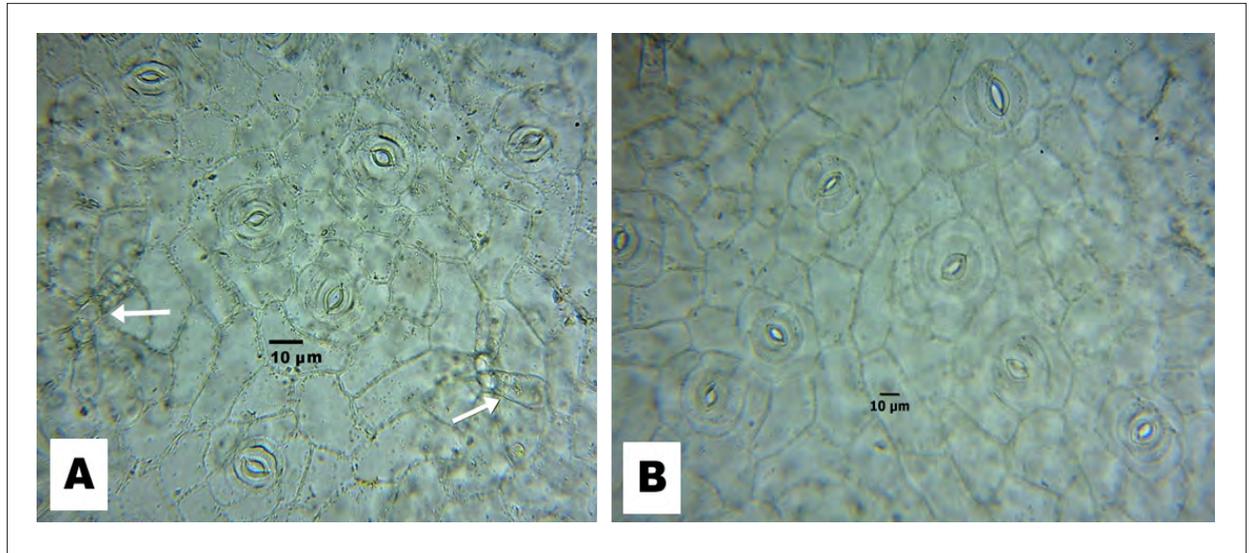
A. Hábito de la planta. **B.** Tallo alado en detalle.

Epidermis. En vista superficial la cutícula de ambas caras es lisa, y en transcorte es delgada. En vista superficial, las células de la epidermis son poligonales de bordes más o menos rectos y en transcorte es uniestratificada, con células de forma mayormente

rectangular en sentido tangencial y algunas cuadrangulares (Figura 2B).

Estomas. Lámina anfiestomática, con estomas de tipo anomocítico y en menor cantidad anisocítico. (Figura 2B). El Índice estomático es de (4,67) – 6,34 - (7,01).

Figura 2. *Baccharis crispa* Spreng. Vista superficial de epidermis.

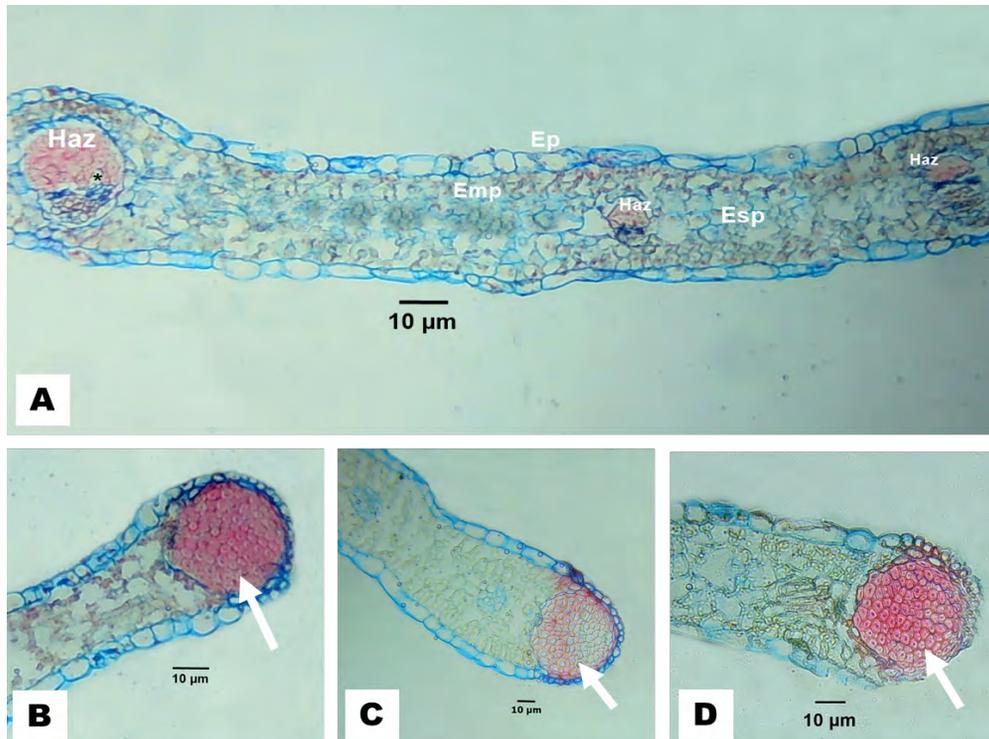


A. Epidermis mostrando pelos en nido. Las flechas indican los pelos en forma de nido **B.** Epidermis mostrando células epidérmicas, con estomas anomocíticos y anisocíticos.

Mesófilo (Figura 3). Heterogéneo isobilateral, con varias capas de parénquima en empalizada hacia ambas epidermis y en el centro un pequeño parénquima esponjoso. Nervaduras secundarias

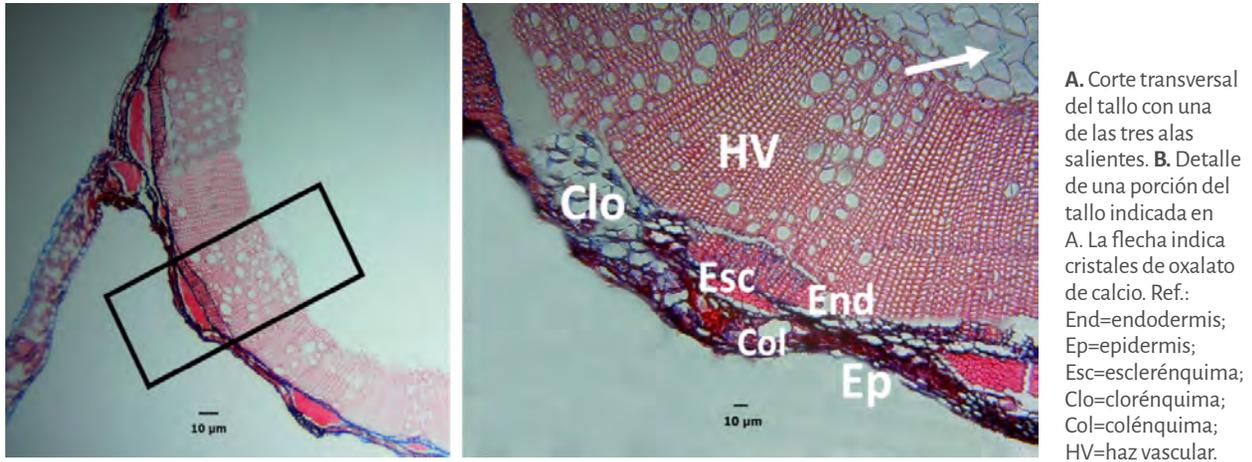
se distribuyen de forma regular a lo largo de la lámina. El borde de la lámina presenta una vena marginal, con un casquete de fibras esclerenquimáticas.

Figura 3. *Baccharis crispa* Spreng. Mesófilo.



Corte transversal de lámina, mostrando epidermis, mesófilo y haces vascular. El asterisco indica una cavidad secretora. **B-D.** Borde de varias láminas, mostrando la vena marginal con el casquete de fibras. Las flechas indican el casquete de fibras esclerenquimáticas de la vena marginal. Ref.: Emp=parénquima en empalizada; Ep=epidermis; Esp=parénquima esponjoso; HV=haz vascular.

Figura 4. *Baccharis crispa* Spreng. Tallo.



A. Corte transversal del tallo con una de las tres alas salientes. **B.** Detalle de una porción del tallo indicada en A. La flecha indica cristales de oxalato de calcio. Ref.: End=endodermis; Ep=epidermis; Esc=esclerenquima; Clo=clorénquima; Col=colénquima; HV=haz vascular.

Tallo (Figura 4). Es circular en transcorte, con tres alas salientes. Epidermis uniestratificada, por debajo una línea discontinua de parénquima clorofiliano, interrumpido por casquetes de colénquima de tipo laminar. Por debajo de este casquete colenquimático se encuentra un agregado de tejido esclerenquimático, del cual lo separa una endodermis. Esta endodermis continua, se encuentra por debajo del parénquima clorofiliano, separando así la corteza de la médula. La médula se inicia con células floemáticas, cambium y xilema, dispuesto en forma radiada, alternando con tejido esclerenquimático. En el centro parénquima medular con células de paredes delgadas y de gran tamaño.

Estructuras secretoras. Se observan cavidades esquizógenas en el tallo, en la zona entre el colénquima y el esclerenquima, también en los haces vasculares secundario.

Caracteres especiales. Cristales de oxalato de calcio en forma de cristales prismáticos en la región medular de tallo, en la zona donde terminan los radios medulares y se inicia el parénquima medular (Figura 4B).

BACCHARIS TRIMERA (LESS.) DC. "JAGUARETÉKA'Á"

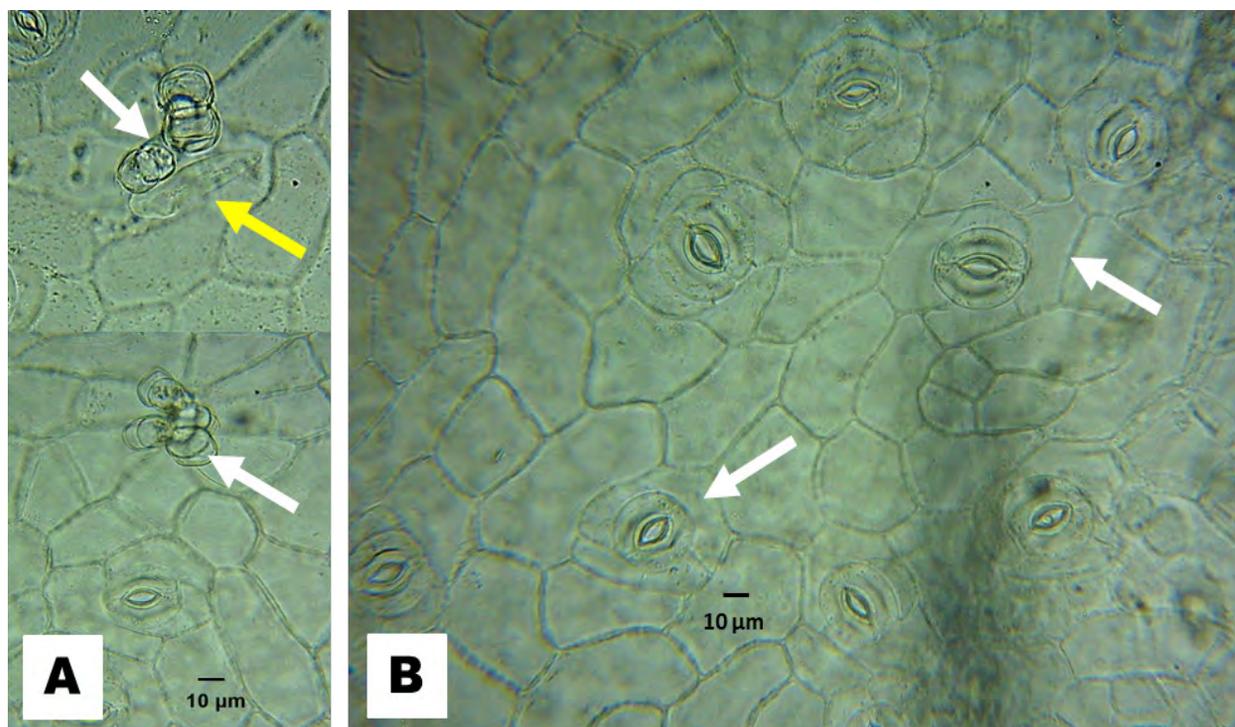
Caracteres exomorfológicos. Tallo verde brillante, con tres alas a veces crespas (Figura 5).

Figura 5. *Baccharis trimera* (Less.) DC.



A. Hábito de la planta. **B.** Tallo alado en detalle.

Figura 6. *Baccharis trimera*, vista superficial de epidermis.



A. Epidermis mostrando pelos en nido, (flecha blanca) y punta de pelo eglandular (flecha amarilla). **B.** Epidermis mostrando células epidérmicas, estomas anomocíticos y anisocíticos (flechas).

CARACTERES ENDOMORFOLÓGICOS

Indumento. Ambas caras de la extensión laminar presentan pelos glandulares y eglandulares de base pluricelular y en la punta una célula alargada que termina en punta; ambos tipos de pelos nacen de un mismo punto, estructura denominada en nido (Figura 6).

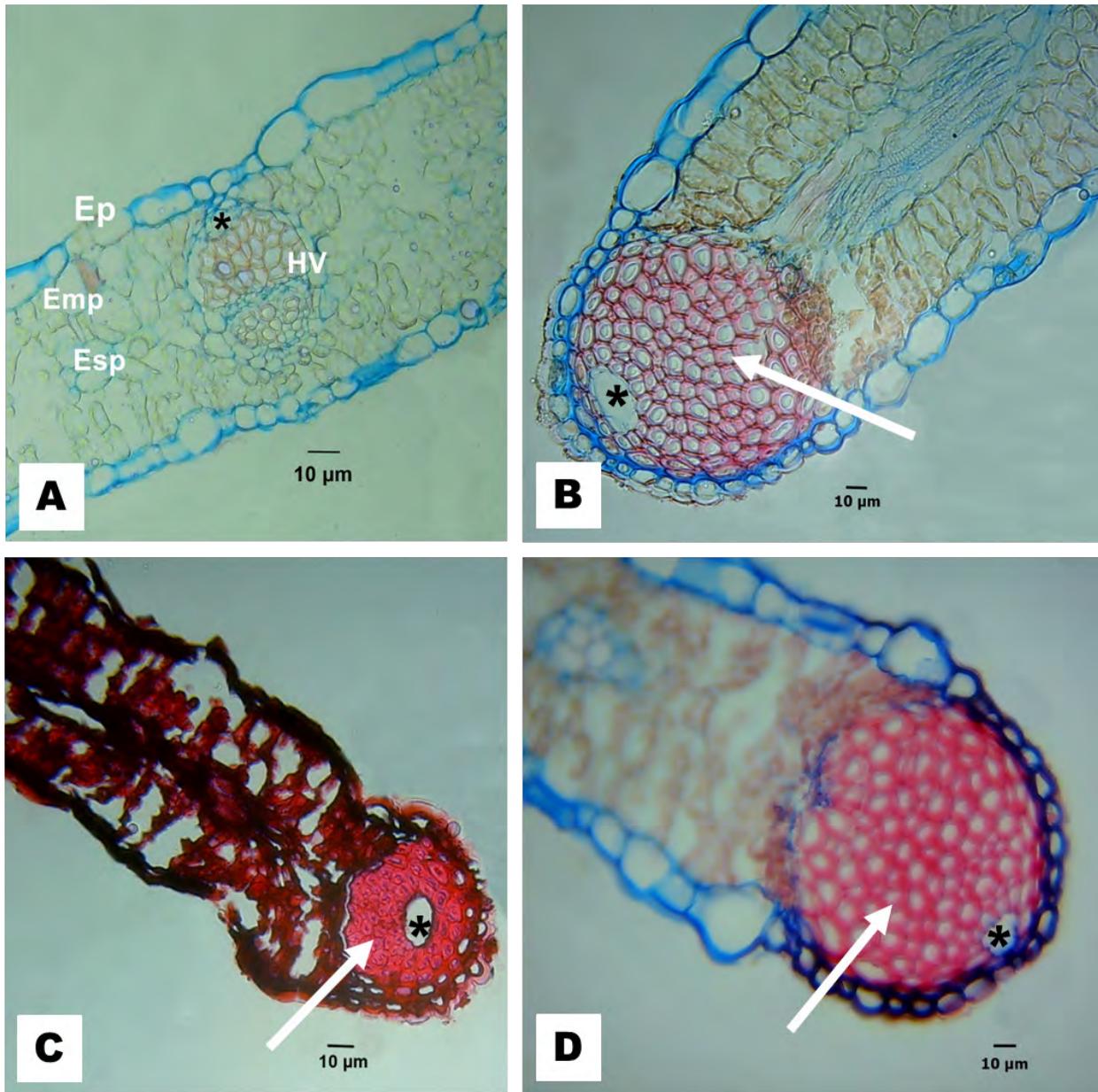
Epidermis. En vista superficial la cutícula de ambas caras es lisa, y en transcorte es delgada. En vista superficial, las células de la epidermis son poligonales de bordes más o menos rectos y en transcorte es uniestratificada, con células de forma cuadrangular y rectangular en sentido tangencial (Figura 6B).

Estomas. Lámina anfiestomática, con estomas de tipo anomocítico y anisocítico (Figura 6B). El Índice estomático es de (8,33) – 10,93 - (12,19).

Mesófilo (Figura 7). Heterogéneo isobilateral, con varias capas de parénquima en empalizada hacia ambas epidermis y en el centro un pequeño parénquima esponjoso. Nervaduras secundarias se distribuyen de forma regular a lo largo de la lámina. El borde de la lámina presenta una vena marginal, compuesta por tejido esclerenquimático, que presenta una cavidad secretora.

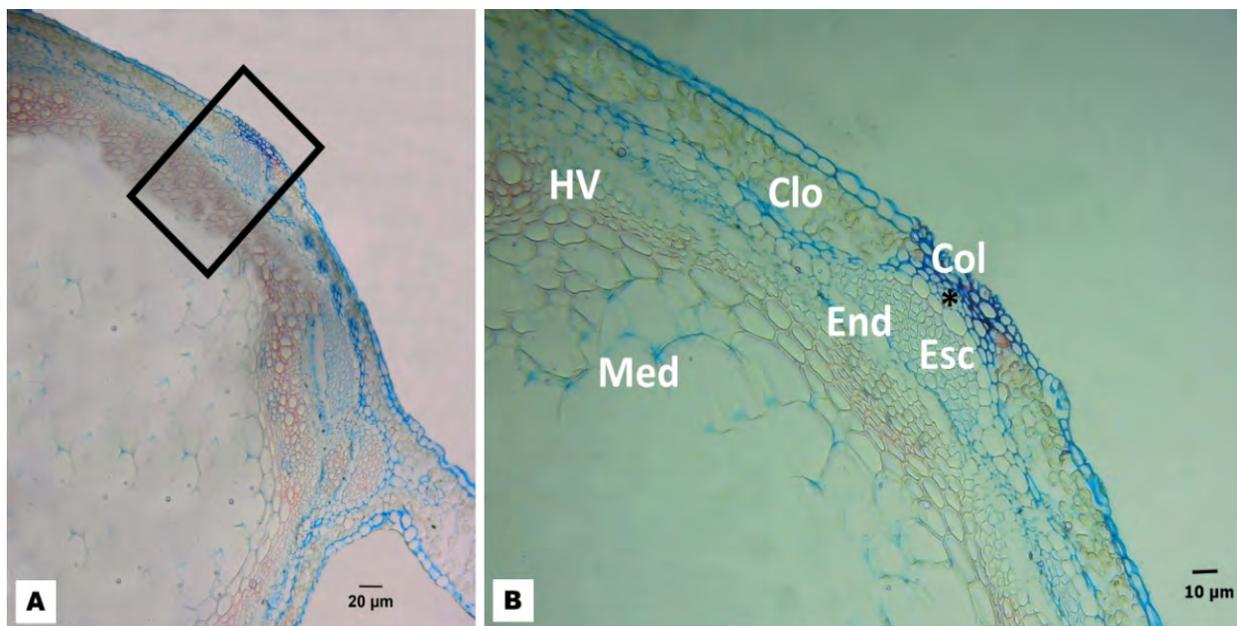
Tallo (Figura 8). Es circular en transcorte, con tres alas salientes. Epidermis uniestratificada, por debajo una línea discontinua de parénquima clorofiliano, interrumpido por casquetes de colénquima de tipo laminar. Por debajo de este casquete colenquimático se encuentra un agregado de tejido esclerenquimático, del cual lo separa una endodermis.

Figura 7. *Baccharis trimera*. Mesófilo.



A. Corte transversal de lámina, mostrando epidermis, mesófilo y un haz vascular. El asterisco indica una cavidad secretora. **B, C y D.** Borde de diferentes láminas, mostrando la vena marginal, con el tejido esclerenquimático, indicado por la flecha y la cavidad esquizógena, indicada por el asterisco. Ref.: Emp=parénquima en empalizada; Ep=epidermis; Esp=parénquima esponjoso; HV=haz vascular.

Figura 8. *Baccharis trimera*. Tallo.



A. Corte transversal del tallo con una de las tres alas salientes. **B.** Detalle de una porción del tallo indicada en A. Ref.: End=endodermis; Ep=epidermis; Esc=esclerenquima; Clo=clorénquima; Col=colénquima; HV=haz vascular; Med=médula.

Esta endodermis continua y biestratificada, se encuentra por debajo del parénquima clorofiliano, separando así la corteza de la médula. La médula se inicia con células floemáticas, cambium y xilema, dispuesto en forma radiada, alternando con tejido esclerenquimático. En el centro parénquima medular con células de paredes delgadas y de gran tamaño.

Estructuras secretoras. Se observan cavidades esquizógenas en el tallo, en la zona entre el colénquima y el esclerenquima, también en los haces vasculares secundarios. Además, se observa siempre la presencia de una cavidad secretora en la vena marginal (Figura 7B-D).

Caracteres especiales. Cristales de oxalato de calcio en forma de cristales prismáticos en la región medular de tallo, en la zona donde terminan los radios meulares y se inicia el parénquima medular.

Los resultados coinciden con lo establecido por Metcalfe y Chalk (1950) para la familia Asteraceae y específicamente para el género *Baccharis* (22). Por ejemplo, la presencia de estomas anomocíticos, descriptos para la familia. Una comparación entre las especies é presentada em Cuadro 1.

Para *B. crispa*, se ha visto que la descripción exomorfológica en cuanto al número de alas y la forma cresta u ondulada de las mismas coincide con lo reportado por otros autores (7, 23-29). En relación con caracteres endomorfológicos, en este trabajo se reporta estomas de tipo de anomocítico y anisocítico, al igual que Cortadi y cols (1999) y Rodríguez y cols (2013) (30, 31). Otros autores reportaron estomas anisocíticos para esta especie (23, 27, 32).

Para los valores de índice de estomas, en este trabajo se reporta un promedio de 6,34, mientras que otros autores reportan: 10,47 a 14,3; 11,56 y 13 (29,31,33). Hay evidencia de que el índice estomático puede tener variaciones en una misma especie, dependiendo del ambiente en el que crece (34, 35) y las condiciones ambientales y nutricionales, pueden influir en los valores del índice de estomas. La presencia de colénquima laminar coincide con lo reportado por Rodríguez y cols (2013) (31). Las cavidades secretoras observadas en este trabajo, coincide con otros autores (27, 30, 31). Los pelos observados en este trabajo son de tipo glandular pluricelular y eglandular de base pluricelular y en la punta

una célula alargada que termina en punta; ambos tipos de pelos nacen de un mismo punto denominado en nido; esto coincide con Barboza y cols (2001) y Rodríguez y cols (2013) (27, 31), mientras que Cortadi y cols (1999) (30) mencionaran pelos tectores y glandulares.

Para *B. trimera*, la descripción exomorfológica con relación al número de alas y la forma plana de las mismas coincide con lo reportado (7, 24, 29).. En las descripciones endomorfológicas, en este trabajo se reporta estomas de tipo de anomocítico y anisocítico, al igual que que Cortadi y cols (1999) y Rodríguez y cols (2013) (30, 31); por otro lado, Pertusi (1978) y Freire e cols (2007) reportaron estomas anisocíticos para esta especie (32, 36).

Para los valores de índice de estomas, en este trabajo se reporta un promedio de 10,93; mientras que otros autores reportaran: 8 a 11 y 13,83 (29,31,33). La presencia de colénquima laminar coincide con lo reportado por Rodríguez y cols (2013) (31). Las cavidades secretoras observadas en este trabajo, coincide con lo reportado (30, 31). Los pelos observados en este trabajo son de tipo glandular pluricelular y eglandular

de base pluricelular y en la punta una célula alargada que termina en punta; ambos tipos de pelos nacen de un mismo punto denominado en nido; esto coincide con Rodríguez y cols (2013) (31), mientras que Cortadi y cols (1999) menciona solo pelos glandulares (30).

Entre los caracteres diferenciales se ha visto un mayor desarrollo de la región vascular en el tallo de *B. crispera*, en relación a *B. trimera*, considerando que las muestras siempre han sido tomadas de la misma porción del tallo alado. Por otro lado, en la vena marginal de *B. trimera* se puede observar una cavidad esquizógena, mientras que la vena marginal de *B. crispera* no la presenta. Las demás estructuras anatómicas son muy parecidas, por lo que estas dos características distintivas son fundamentales para diferenciarlas.

Con esto se evidencia que la anatomía es una herramienta muy útil a la hora de identificar una especie vegetal, sobre todo una planta medicinal, de la que normalmente se emplea sólo un órgano determinado, como la hoja o el tallo en este caso y no se cuenta con la porción fértil que permita su identificación taxonómica.

Cuadro 1. Características morfoanatómicas de *Baccharis crispera* y *Baccharis trimera*.

Carácter	Especie	
	<i>Baccharis crispera</i>	<i>Baccharis trimera</i>
Alas		
Epidermis	Uniestratificada	Uniestratificada
Estomas	En ambas epidermis, de tipo anisocítico y anomocítico	En ambas epidermis, de tipo anisocítico y anomocítico
Tricomas	Pelos glandulares y eglandulares en nido en ambas epidermis	Pelos glandulares y eglandulares en nido en ambas epidermis
Mesófilo	Isobilateral	Isobilateral
Vena marginal de las alas	Sin cavidad secretora	Con cavidad secretora
Tallo		
Región del haz vascular	Muy desarrollado	Poco desarrollado
Colénquima	Subepidérmico, de tipo laminar	Subepidérmico, de tipo laminar
Estructuras secretoras	Cavidad esquizógena	Cavidad esquizógena
Cristales	Prismáticos en la médula del tallo	Prismáticos en la médula del tallo

CONCLUSION

Se concluye que, para diferenciar a las especies estudiadas, los caracteres morfológicos, no proveen información suficiente para su identificación, sin embargo, existen caracteres anatómicos que permiten diferenciarlas, incluso tratándose de individuos que crecen en regiones distintas, siendo la principal diferencia: un mayor desarrollo de la región vascular en el tallo de *B. crispa* y la presencia de una estructura secretora en la vena marginal en *B. trimera*. Con esto se

contribuye al estudio de las plantas empleadas con fines medicinales de Paraguay.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Conacyt por la beca para cursar el programa de maestría en Ciencias Farmacéuticas, así como también a la Dra. Nélide Soria por la identificación de las especies, a la Dra. Mirtha González, Lic. Gloria Delmás y a la MSc. Sara Núñez Meza, por el apoyo en el procesamiento de las muestras.

REFERÊNCIAS

- Arenas P, Moreno Azorero R. Plants of common use in paraguayan Folk Medicine for regulating fertility. *Econ Bot.* 1977;31(2):298-301
- Basualdo I, Soria N, Ortíz M, Degen R. Plantas medicinales comercializadas en los mercados de Asunción y Gran Asunción, Parte I. *Rojasiana.* 2004;6(1):95-112.
- Pin A, González G, Marín G, Céspedes G, Cretton S, Christen P, Roget D. Plantas Medicinales del Jardín Botánico de Asunción. 2009. 441 p.
- Degen de Arrúa R, González Y. Plantas utilizadas en la medicina popular paraguaya como antiinflamatorias. *Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromat.* 2014;13(3):213–231.
- Vera M. Plantas Medicinales de tres áreas silvestres protegidas y su zona de influencia en el sureste de Paraguay. *Fundación Moises Bertoni.* 2009. 1–160 p.
- Ebenhoch R, Crossa F, Saenger V, González Y, Degen R. Plantas utilizadas en la medicina popular paraguaya para tratar afecciones relacionadas al estrés. *Rev Soc Cient Paraguay.* 2021;26(1):82–90.
- Barroso GM. Compositae-Subtribu Baccharidinae Hoffmann. Estudio das especies ocorrentes no Brasil. *Rodriguezia.* 1976;28:1–273.
- Giuliano DA. Clasificación infragenérica de las especies argentinas de *Baccharis* (Asteraceae, Astereae). *Darwiniana.* 2001;39:131–154.
- Zuloaga F, Morrone O, Belgrano M. Catálogo de las plantas vasculares de la Flora del Cono Sur (Argentina, sur de Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay). *Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Garden* 107, 2008; 3. 2008.
- Soria N. Las especies aladas de *Baccharis* utilizadas como medicinales en Paraguay. *Rojasiana.* 1993;1(1):3-11
- Instituto de Botánica Darwinion - Flora Del Conosur [Internet]. [cited 2021 Sep 21]. Available from: <http://www.darwin.edu.ar>
- Ibarrola D, Degen de Arrúa R. Catálogo de 80 plantas medicinales del Paraguay. Facultad de Ciencias Químicas-UMA; Agencia Internacional de Cooperación del Japón. DI, RD, editors. 2011. 178 p.
- Pavetti C, Basualdo I, Ortíz M, Soria N. Plantas medicinales de Paraguay. *Oreades.* 1982;8:14–15.
- Giberti GC. Herbal Folk Medicine in Northwestern Argentina. *J Ethnopharmacol.* 1983;7(3):321–341.
- González Torres DM. Catálogo de plantas medicinales (y alimenticias y útiles) usadas en Paraguay. 1992. 430 p.
- D'ambrosio De Argueso. Manual de Técnicas en Histología Vegetal. As. 1986. 57 p.
- Johansen DA. Plant microtechnique. New York–London: McGraw-Hill Book Company. 1940.
- González AM, Cristobal CL. Anatomía y ontogenia de semillas de *Helicteres hotozkiana* (Sterculiaceae). *Bonplandia.* 1997;9:287–294.
- Luque R, Sousa H, Kraus J. Métodos de coloração de Roeser (1972) – modificado – E Kropp (1972), visando a substituição do Azul de Astra por Azul de Alciano 8GS ou 8GX. *Acta Bot Bras.* 1996;10:199–212.

20. Dizeo C. Nueva técnica de diafanización. *Bol Soc Arg Bot*. 1973;(15):126-129.
21. LAWG. Manual of Leaf Architecture: morphological description and categorization of dicotyledonous and net-veined monocotyledonous angiosperms. Leaf Architecture Working Group. Department of Paleobiology Smithsonian Institution Washington. 1999;67.
22. Metcalfe CR, Chalk L. Anatomy of the dicotyledons. Melbourne, VIC, Australia: Titles Distributed by Oxford University Press; 1950.
23. Espinar LA. Las especies de *Baccharis* (Compositae) de Argentina Central. *Bol Acad Nac Cienc*. 1973;50:175-305.
24. Cabrera A. Compositae en Flora de la Provincia de Buenos Aires. In 1963. p. 106–230.
25. Cabrera A, Zardini E. Manual de la Flora de los alrededores de Buenos Aires. In 1978. p. 326.
26. Giuliano DA. Asteraceae, Parte 15. Tribu III. Asterea Parte A. Subtribu c. *Baccharinae*. Hunziker AT, editor. Flora Fanerogámica Argentina. 2000;66:6–67.
27. Barboza GE, Bonzani N, Filipa EM, Luján MC, Morero R, Dugatti M, Decolatti N, Ariza L. Atlas histo-morfológico de plantas de interés medicinal de uso corriente en Argentina. Córdoba EG, editor. 2001. p. 212.
28. Müller J. Systematics of *Baccharis* (Compositae, Astereae) in Bolivia, including an overview of the genus. *Systematics Botany Monographs*. Michigan: The American Society of Plant Taxonomists; 2006.
29. Rodríguez M v, Gatusso S, Gatuso M. *Baccharis crispata* y *Baccharis trimera* (Asteraceae): Revisión y Nuevos Aportes para su Normalización Micrográfica Lat. Am J Pharm. 2008;27(3):387–397.
30. Cortadi A, di Sapio O, Mc Cargo J, Scandizzi A, Gattuso S, Gattuso M. Anatomical studies of *Baccharis articulata*, *Baccharis crispa* and *Baccharis trimera*, ‘Carquejas’ used in folk medicine”. *Pharm Biol*. 1999;37:357–365.
31. Rodríguez M v, Gatusso S, Gatuso M. Micrographic standarization of *Baccharis L.* species (Asteraceae). *Dominguezia*. 2013;29(1):39-54
32. Freire SE, Urtubey E, Giuliano DA. Epidermal characters of *Baccharis* (Asteraceae) species used in traditional medicine”. *Caldasia*. 2007;29:23–38.
33. Gianello JC, Ceñal JP, Giordano OS, Tonn CC, Petenatti ME, Petenatti EM, Del Vito L. Medicamentos Herbarios en el Centro-Oeste Argentino. II Carquejas: Control de Calidad de las Drogas Oficiales y Sustituyentes *Acta Farm Bonaer*. 2000;19(2):99–103.
34. Kürschner WM, Stulen I, Wagner F, Kuiper PJC. Comparison of Palaeobotanical Observations with Experimental Data on the Leaf Anatomy of Durmast Oak [*Quercus petraea* (Fagaceae)] in Response to Environmental Change. *Ann Bot*. 1998;81(5):657–664.
35. Salas JA, Sanabria ME, Pire R. Variación en el índice y densidad estomática en plantas de tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.) sometidas a tratamientos salinos. *Bioagro*. 2001;13(3):99–104.
36. Pertusi LA. Caracteres foliares de especies de *Baccharis* (Compositae) tóxicas para el ganado, de la cuenca del arroyo Sauce Corto (Partido de Coronel Suárez, Provincia de Buenos Aires). *Rev Museo de La Plata*. 1987;93:119–191.

Problemas de qualidade de insumos vegetais no setor magistral brasileiro: uma análise da literatura e de certificados de farmácias de Maringá, Paraná, Brasil

Quality problems of vegetable inputs in the Brazilian compounding sector: an analysis of literature and pharmacy certificates in Maringá, Paraná, Brazil

Recebido em: 05/02/2023

Aceito em: 14/03/2023

**Naiara Cássia GANCEDO¹; João Calos Palazzo de MELLO¹;
Tania Mari Bellé BRESOLIN²**

¹Universidade Estadual de Maringá – UEM. Laboratório de Biologia Farmacêutica, Palafito, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Av. Colombo, 5790, Zona 7, CEP 87020-900. Maringá, PR, Brasil. ²Universidade do Vale do Itajaí-UNIVALI. Curso de Farmácia, Curso de Biomedicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Rua Uruguai, 458, CEP 88302-900. Itajaí, SC, Brasil.

E-mail:tbresolin@univali.br

ABSTRACT

The compounding sector presents consistent growth in the Brazilian pharmaceutical market. However, the quality of herbal derivatives, mostly imported, represents a concern due to the escalation of prescriptions by Physicians, pharmacists, and nutritionists, among others. This work initially aimed to collect data from the literature about quality studies of compounding herbal products and, in a second moment, to analyze the result provided by the State University of Maringá (UEM) in the quality control of these derivatives for compounding pharmacies, between 11/2020 to 12/2022. Only 14 articles were identified using the selected keywords, and only seven articles were eligible for inclusion, revealing the scarcity of this type of study. In the twenty-five months analyzed, 36 herbal derivatives were analyzed by the PALAFITO Laboratory at UEM. Most of the samples were approved, however, about 14% (n=5) were rejected, some due to the absence of the marker (5.6%, n=2). These results reveal the fragility -or the lack – of the supplier qualification process by the compounding sector. In several cases, problems related to assays not carried out by pharmacies were evidenced once their suppliers had been qualified.

Keywords: quality control; botanical ingredients; compounding pharmacy.

RESUMO

O setor magistral apresenta um crescimento consistente no mercado farmacêutico brasileiro e a questão da qualidade de insumos vegetais, em sua maioria importados, representa uma preocupação à medida em que vem aumentando a demanda por produtos magistrais, por parte de profissionais

farmacêuticos, médicos, nutricionistas, entre outros. Este trabalho visou, inicialmente, levantar dados da literatura sobre a qualidade de insumos vegetais magistrais e, em um segundo momento, analisar o resultado dos serviços analíticos prestado pela Universidade Estadual de Maringá (UEM) no controle de qualidade destes insumos, para farmácias magistrais, entre 11/2020 a 12/2022. Foram encontrados 14 artigos utilizando as palavras-chaves selecionadas, destes, 7 artigos atendiam aos critérios de inclusão, revelando a escassez deste tipo de estudo. No período de 25 meses, 36 insumos vegetais foram analisados pelo laboratório PALAFITO da UEM. A maioria das amostras foram aprovadas, porém cerca de 14% (n=5) foram reprovadas, sendo 5,6% (n=2) devido à ausência do marcador. Estes resultados revelam a fragilidade do processo de qualificação de fornecedores pelo setor magistral ou ausência do processo. Em vários casos, foram evidenciados problemas relacionados a ensaios não realizados pelas farmácias, uma vez que seus fornecedores tenham sido qualificados. **Palavras-chaves:** farmácia clínica; cuidado farmacêutico; educação farmacêutica; farmácia prática; serviços farmacêuticos; farmacêutico clínico.

Palavras-chave: controle de qualidade, ingredientes botânicos, farmácia de manipulação.

INTRODUÇÃO

O setor magistral vem demonstrando um crescimento constante e progressivo no Brasil. Segundo a Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), entre 2016 e 2021, o setor cresceu 15%, com índices positivos em todos os anos e o segmento encerrou 2021 com 8.391 estabelecimentos. Neste período de 6 anos o setor apresentou um crescimento relativo de 35,9%, enquanto o PIB brasileiro cresceu apenas 7,7% (1). Neste levantamento a ANFARMAG relatou, que, quanto ao faturamento, 15,8% faturaram por ano até R\$ 700 mil, 68,2% entre R\$ 700 mil e R\$ 3,6 milhões, 8,7% entre R\$ 3,6 milhões e 7,1 milhões, enquanto 7,4% ficaram acima de R\$ 7,1 milhões/anuais. Portanto, com o crescente aumento da demanda por produtos manipulados, cresce o risco sanitário proveniente de falhas de qualidade nos insumos adquiridos pela farmácia magistral e, por consequência, nos produtos manipulados.

Um dos desafios enfrentados por este setor, um dos segmentos que empregam muitos profissionais farmacêuticos no Brasil (1), é a falta de credibilidade do produto manipulado pela suposta ausência de controle da qualidade rígido das matérias-primas vegetais, sejam elas drogas vegetais, extrativos vegetais secos

ou mesmo líquidos, produtos acabados, bem como a ausência de controle do processo de produção e, por conseguinte, reprodutibilidade (2). Desde a publicação das Boas Práticas de Manipulação (BPM) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), todos os insumos devem ser analisados antes da liberação para manipulação de fórmulas farmacêuticas (3,4).

Segundo as BPM, os insumos vegetais devem ser submetidos a análises físico-química tais como: i) caracteres organolépticos; ii) determinação de materiais estranhos; iii) pesquisas de contaminação microbiológica (contagem total, fungos e leveduras); iv) umidade; v) determinação de cinzas totais; vi) caracteres macroscópicos (para plantas íntegras ou grosseiramente rasuradas); vii) caracteres microscópicos (para materiais fragmentados ou pó); e viii) densidade (para líquidos de origem vegetal). No entanto, os ensaios iii, iv, v, eviii não necessitam ser realizados se os fornecedores passarem por processo de qualificação (3). Deste modo, para uma droga vegetal pulverizada ou um extrato seco, se exige que a farmácia realize somente os ensaios de caracteres organolépticos, atribuindo extrema importância ao processo de qualificação do fornecedor.

Assim, um extrato vegetal seco, proveniente de um fornecedor qualificado, seria alvo somente

da análise de caracteres organolépticos em seu recebimento, além da análise do certificado do fornecedor (3,4). Por outro lado, a demanda por extratos vegetais secos e fluidos no setor magistral tem aumentado consideravelmente com a aquisição destes insumos, em sua quase totalidade, importados (5).

Diante das exigências regulatórias para o setor magistral no Brasil, este trabalho visa levantar evidências sobre a qualidade de insumos vegetais empregados na farmácia magistral por meio de uma revisão bibliográfica, bem como avaliar os resultados de análise de insumos vegetais adquiridos por farmácias magistrais da cidade de Maringá. Deste modo pretende-se contribuir para uma reflexão acerca da efetividade do processo de qualificação de fornecedores de insumos vegetais que vem sendo praticado no setor magistral, em atendimento à atual legislação (3,4).

MÉTODO

Este trabalho foi elaborado em duas etapas. A primeira consistiu de uma revisão de literatura e a segunda, uma análise crítica dos certificados de análise de insumos vegetais adquiridos por farmácias magistrais de Maringá.

Revisão da Literatura. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. A partir da questão-problema: “Como se avalia a qualidade de insumos vegetais empregados no setor magistral brasileiro?” foram feitas buscas por artigos científicos publicados nos últimos 15 anos (2007 a 2022), disponíveis nas bases de dados PubMed/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na primeira pesquisa foram utilizadas as palavras-chave: “extratos vegetais” AND “qualidade” AND “farmácia magistral” AND “qualificação fornecedores”, além dos termos em inglês: “botanical ingredients” AND

“quality” AND “compounding pharmacy” AND “supplier qualification”.

Para ampliar os achados desta pesquisa, foram utilizados, como palavras-chave, os termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês, português e espanhol: “manipulação”; “plantas medicinais”, “controle de qualidade” e suas combinações, refinando os achados com o operador booleano AND e NOT “microbiológico”.

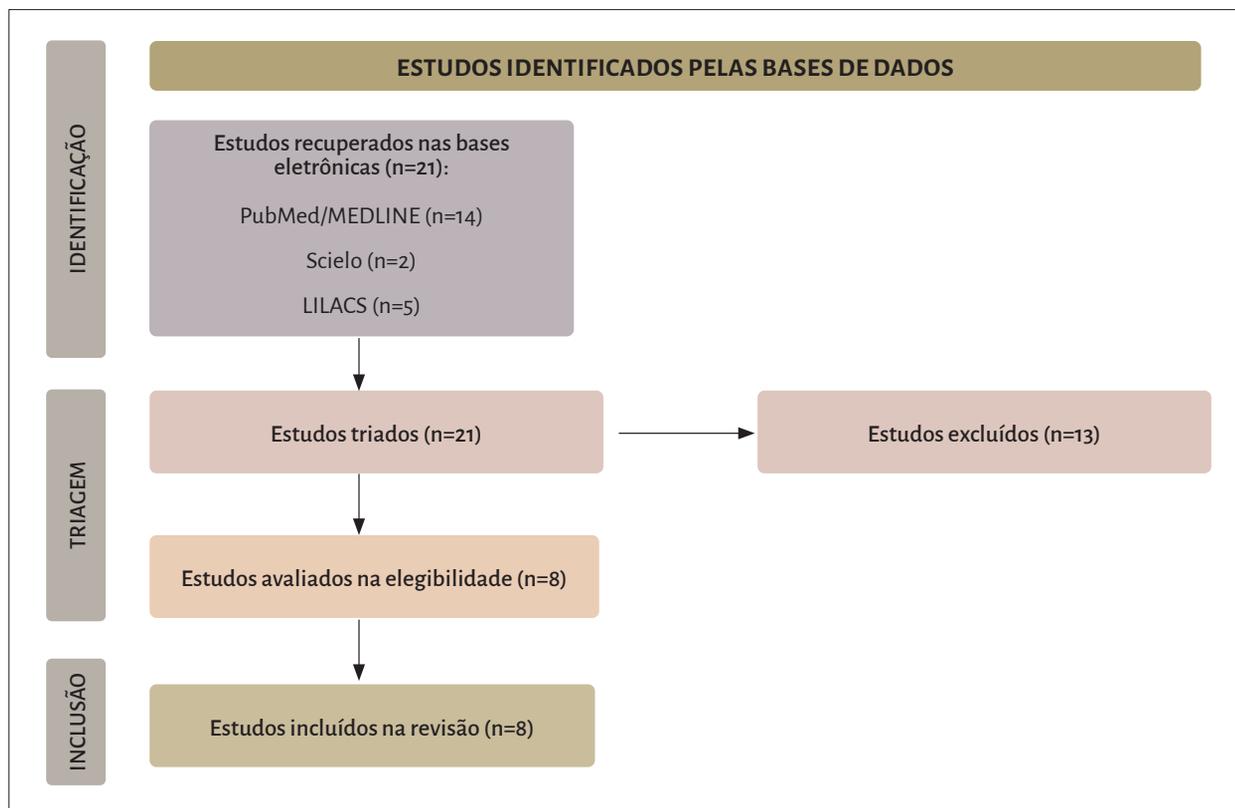
A análise dos estudos iniciou pelo campo título, em seguida pelo resumo e, por último a leitura do conteúdo na íntegra. Como critério de inclusão, foram selecionados os estudos que apresentaram informações que respondessem à questão da pesquisa.

Análise da qualidade de insumos vegetais utilizados por farmácias de Maringá, PR. A análise de 36 insumos vegetais adquiridos por farmácias magistrais de Maringá foi realizada pelo Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais, PALAFITO, da UEM, no período de 11/2020 a 12/2022. Com os certificados de análise enviadas pelos fornecedores dos insumos vegetais, de posse das farmácias, foi realizada uma comparação crítica a fim de classificar os problemas relacionados à qualidade de rotulagem e especificações dos insumos, usando como referência as monografias da Farmacopeia Brasileira (6).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 21 estudos científicos abordando a temática. Desses, 14 artigos foram recuperados no PubMed, 2 no SciELO, 5 no LILACS, e somente oito estudos apresentavam resultados sobre o controle da qualidade relacionado à autenticidade de amostras vegetais (Figura 1). Porém, como o setor magistral não desempenha o mesmo papel em outros países, não foram selecionados artigos estrangeiros de interesse para a pesquisa.

Figura 1. Fluxograma representativo das etapas da presente pesquisa.



Dentre estes artigos, um deles analisou características físico-químicas de 20 amostras sendo 10 de extratos botânicos hidroalcoólicos (tinturas) e 10 de extratos glicólicos de *Calendula officinalis*. Foram realizadas análises de densidade relativa, pH, resíduo seco, teor de flavonoides por espectrofotometria e perfil por cromatografia em camada delgada (CCD) (6). Os autores concluíram que os perfis cromatográficos foram semelhantes ao extrato padrão em 60,0% das amostras das tinturas e 90,0% das amostras dos extratos glicólicos.

Em outro artigo, 13 tinturas-mãe adquiridas em farmácias homeopáticas foram analisadas pelo método do radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilidrazila), quanto à atividade antioxidante (8). Somente quatro tinturas demonstraram elevada atividade antioxidante, em comparação com a concentração efetiva de 50% (CE50) do *Ginkgo biloba* (38,91 µg/mL) usado como referência. Além disso, foi detectado, por CCD, que algumas tinturas foram preparadas de forma inadequada ou

se tratavam realmente de produtos adulterados, sem a presença de substâncias características da planta, como por exemplo a capsaicina no caso da tintura de *Capsicum L.* (8).

Dez diferentes extratos secos magistrais foram analisados quanto às características organolépticas, umidade, granulometria, pH, densidade, solubilidade, prospecção fitoquímica (flavonoides, saponinas e taninos) e análise microbiológica. Os resultados apresentamos três grupos químicos avaliados em todas as amostras, sendo que os extratos atendiam aos critérios de qualidade esperados para os ensaios realizados. Entretanto, os autores não detalharam as metodologias da prospecção fitoquímica empregada, referenciando somente a Farmacopeia Brasileira e a Sociedade Brasileira de Farmacognosia (SBF), bem como não esclareceram a origem dos extratos (9).

Em um levantamento sobre a manipulação de fitoterápicos, Vieira e cols. (2010), detectaram que, de um total de 15.002 fórmulas da Farmácia 1 e 17.809 fórmulas da Farmácia 2,

apenas 4,1% dos produtos manipulados em duas farmácias magistrais de Dourados (Mato Grosso do Sul) corresponderam à fitoterápicos. Destes, 83% foram de produtos elaborados com uma única planta (10). As matérias primas vegetais mais utilizadas na Farmácia 1 foram: *Hypericum perforatum* L. [31] e *Hoodia gordonii* (Masson) Sweet ex Decne. [24] na forma de extrato seco, *Ginkgo biloba* L. [121] na forma de extrato concentrado e *Linum usitatissimum* L. [54] como óleo. Na Farmácia 2, *G. biloba* [186], *H. perforatum* [44], *Valeriana officinalis* L. [38] e *Piper methysticum* G. Forst. [33] foram as matérias primas mais utilizadas e, a maioria, na forma de extrato seco. Dentre as matérias primas mais utilizadas, duas foram iguais (*G. biloba* e *H. perforatum*) nas duas farmácias. Uma delas (*H. gordonii*) não apresenta respaldo científico para uso terapêutico. Porém, o estudo não realizou ensaios de qualidade nas amostras (10).

A análise das características físico-químicas (perda por dessecação, cinzas totais, CCD, análise de hipericinas e atividade biológica - efeito ansiolítico ou ansiogênico em ratos Wistars), em três extratos secos de *H. perforatum*, adquiridas em farmácias magistrais da região metropolitana de Porto Alegre, foram satisfatórias quanto aos ensaios físico-químicos, exceto cinzas totais. Porém as amostras não demonstraram atividade biológica no modelo utilizado (11).

A qualidade físico-química e microbiológica de cápsulas duras de *Passiflora incarnata* L. comercializadas em sete farmácias na cidade de Teresina, Piauí, foram analisadas por doseamento por meio de espectrofotômetro UV/VIS e ensaios microbiológicos. Três amostras demonstraram umidade acima do preconizado; todas foram aprovadas nos ensaios microbiológicos; nenhuma das amostras apresentou o valor mínimo de 2,0% no teor de flavonoides totais expressos em vitexina, conforme preconizado pela Farmacopeia Britânica (12).

No estudo de Tobias e cols. (2007), 92 amostras envolvendo drogas vegetais e extratos secos de 32 espécies vegetais adquiridas em farmácias magistrais de Maringá foram analisadas (13). Dessas, foram aprovadas 66 amostras (71,7%) e reprovadas 26 (28,3%), em função de problemas

relacionados à identidade (38,5%), pureza (15,4%) e qualidade química (46,1%). No último item avaliado, principalmente devido aos baixos teores de óleos essenciais (boldo-do-Chile e zedoária), antracênicos (cáscara sagrada) e mucilagens (ágar e fucus). Os autores destacaram que, no caso dos óleos essenciais, o baixo teor provavelmente estaria relacionado com o fato das drogas vegetais serem adquiridas na forma de pó, facilitando a perda destas substâncias por volatilização. Quanto ao baixo percentual de reprovação por problemas de pureza, os autores discutiram que a avaliação da presença de material estranho é inviabilizada em drogas vegetais pulverizadas, a forma mais comum de comercialização deste tipo de insumo em farmácias magistrais, subestimando tal problema na pesquisa realizada.

Analisando quatro extratos secos de suco de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck., empregando metodologia de alteração de cor em pH 1 e 4,5, bem como CCD, Meneses e cols. (14) detectaram antocianinas em somente 50% das amostras.

O grupo de pesquisa PALAFITO, da Universidade Estadual de Maringá analisou 36 insumos vegetais (Quadro 1) de Farmácias de Maringá. As amostras foram acompanhadas por certificado de análise da empresa fornecedora. Desses, 10 (27,78%) eram droga vegetal na forma de pó, 11 (30,56%) extratos secos e 15 (41,66%) tinturas. Do total de insumos vegetais analisados, 31 (86,11%) apresentaram qualidade satisfatória, ou seja, as amostras estavam de acordo com o preconizado nos certificados de análise dos fornecedores, e cinco (13,89%) apresentaram resultados fora dos limites estabelecidos, sendo considerados insatisfatórios. Entre os insumos com resultado insatisfatório podem ser destacados: um extrato seco 5% de *Paullinia cupana* Kunth, popularmente conhecida como “guaraná”; duas amostras de pó de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek [*Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral], popular “espineira-santa”; e tinturas de Mulungu e *Vernonia ferruginea* Less., “Assa de peixe”.

As amostras de pó de *M. ilicifolia* foram consideradas insatisfatórias, pois apresentaram índice de espuma inferior a 250, valor estabelecido como referência no certificado de análise

do fornecedor e em monografia da Farmacopeia Brasileira (15). A análise por CCD do extrato seco a 5% de *P. cupana* divergiu do preconizado, devido à ausência do marcador teofilina na análise cromatográfica realizada. A amostra de tintura de Mulungu apresentou resultado negativo para os testes qualitativos de metabólitos secundários da classe dos alcaloides e para polifenóis; e a tintura de *V. ferruginea* apresentou teor alcoólico abaixo do estabelecido pelo fornecedor.

De acordo com o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (3) a matéria-prima vegetal deve conter informações como nome científico, nome popular e parte da planta utilizada. Neste contexto, pode ser observado que, em alguns dos certificados de insumos vegetais analisados neste estudo, o nome científico da espécie vegetal estava incompleto, ausente, ou, até mesmo, com denominação antiga, assim como a ausência de parte da planta utilizada.

Em relação à umidade das amostras analisadas (Quadro 1), as formas sólidas, incluindo pós e extratos secos, apresentaram, com frequência, valores acima do estabelecido, tanto nos laudos como em relação à Farmacopeia Brasileira (15). Poderia inferir-se que as amostras vegetais sólidas absorvem umidade do ambiente devido suas características higroscópicas, podendo ocasionar a elevação deste parâmetro. Em excesso, a umidade aumenta os riscos de contaminação e crescimento de microrganismos nas amostras, além de facilitar a ocorrência de reações químicas, como a hidrólise de heterosídeos, por exemplo, com consequente perda ou alteração de atividade biológica (2,16). Cuidados com as embalagens devem ser tomados visando a estabilidade destas amostras e consequentemente, da eficácia pretendida.

Gafner e cols. (2023) discutiram que, apesar da obrigação legal de garantir a sua autenticidade, há muitas evidências de ingredientes botânicos e produtos adulterados, sendo que na maioria das vezes, a adulteração envolve ganho financeiro, onde os ingredientes são intencionalmente substituídos, diluídos ou “fortificados” com ingredientes de baixo custo não revelados. Os autores salientam que, embora parte da adulteração seja facilmente

detectada com testes laboratoriais simples, os adulteradores frequentemente usam esquemas sofisticados para imitar/simular os aspectos visuais e a composição química do ingrediente botânico rotulado para enganar os métodos analíticos que são usados para autenticação. Os autores destacaram exemplos de esquemas para adicionar materiais de baixo custo a extratos botânicos, com o objetivo de passar despercebido pelos métodos de autenticação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV/Vis), sugerindo o emprego de protocolo de teste ortogonal, que inclui vários métodos analíticos complementares.

Tendo em vista que a maioria dos insumos vegetais empregados no setor farmacêutico magistral é importada e as diversas situações apontadas neste trabalho, que embora superficial, mostram um problema a ser enfrentado, a Anvisa poderia avaliar e discutir, com o setor, formas de promover uma melhoria na qualidade dos insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV). Uma discussão inicial poderia ser a obrigatoriedade de análise de todos os insumos que chegam ao País, durante o processo de quarentena e, somente após a análise ser considerada satisfatória, ocorrer a liberação alfandegária. Acredita-se que, dessa forma, seriam evitados os problemas apontados, evitando prejuízo ao consumidor final. No entanto, para os IFAV produzidos no Brasil, estes devem vir acompanhados de laudo e as análises de acordo com o estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, quando existente, e em outros casos, de acordo com a RDC n. 654 de 24/03/2022 (17), a RDC n. 208 05/01/2018 (18) e por outras Farmacopeias aceitas pela Anvisa (19). A RDC n. 208/18 simplificou os requisitos na importação, diminuindo o custo de armazenagem das empresas que trazem produtos relacionado à saúde para o Brasil, mas, por outro lado, apresenta a fragilidade da não comprovação da autenticidade e demais especificações de qualidade dos IFAV importados, em território nacional (18).

Segundo a RDC 67/2007, ao qualificar o fornecedor, a farmácia magistral fica isenta da obrigatoriedade de realizar estudos de qualidade que incluam autenticidade, pureza e teor de marcadores dos insumos vegetais(3).

Quadro 1. Resultados das análises de controle de qualidade dos insumos vegetais realizados pelo grupo de pesquisa PALAFITO, da Universidade Estadual de Maringá.

INSUMO VEGETAL	NOME CIENTÍFICO OU POPULAR NO RÓTULO	RESULTADO
Tintura	<i>Calendula officinalis</i> L.	S
Extrato seco	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	S
Pó	<i>Lepidium meyenii</i> Walp. (Maca)	S
Tintura	<i>Thuja occidentalis</i> L.	S
Tintura	<i>Morus nigra</i> L. (Amora)	S
Tintura	<i>Valeriana officinalis</i> L.	S
Pó	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reissek**	I
Pó	<i>Spirulina platensis</i> (alga)	S
Tintura	Mulungu*	I
Pó	<i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Castanha da Índia)	S
Pó	<i>Hipericum perforatum</i> L.	S
Pó	<i>Trichilia catigua</i> A. Juss.	S
Tintura	<i>Solidago microglossa</i> DC. (Arnica nacional)	S
Extrato seco	Sucupira*	S
Extrato seco	Curcuma*	S
Extrato seco 4%	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.	S
Extrato seco	<i>Equisetum</i> L. (cavalinha)*	S
Extrato seco 50%	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (chá verde)	S
Extrato seco	<i>Rhamnus purshiana</i> DC. (cáscara sagrada)	S
Tintura	<i>Valeriana</i> L.*	S
Extrato seco	<i>Tribulus terrestris</i> L.	S
Tintura	Mulungu*	S
Tintura	<i>Vernonia ferruginea</i> Less. (Assa de peixe)	I
Pó (casca)	Sucupira*	S
Pó	<i>Chlorella vulgaris</i> (alga)	S
Tintura	<i>Mikania glomerata</i> Spreng. (guaco)	S
Tintura	<i>Valeriana officinalis</i> L.	S
Pó	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex. Reissek.**	I
Tintura	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.	S
Tintura	<i>Uncaria tomentosa</i> DC. (unha de gato)	S
Tintura	<i>Trichilia catigua</i> A. Juss. (catuaba)	S
Tintura	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. (carqueja)	S
Extrato seco 5%	<i>Paullinia cupana</i> Kunth (guaraná)	I
Extrato seco 0,5%	<i>Cynara scolymus</i> L. (Alcachofra)	S
Pó	<i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Castanha da Índia)	S
Extrato seco	<i>Erythrina velutina</i> Willd. (Mulungu)	S

I: insatisfatório; S: satisfatório; *: sem identificação do binômio científico; **: com denominação antiga, atualmente *Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral

Destaca-se ainda que, no processo de qualificação do fornecedor, a legislação exige uma auditoria junto ao fornecedor, dentre outras exigências. Este processo é delegado à ANFARMAG (Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais), a qual mantém um Programa Nacional de Qualificação de Fornecedores, e compartilha os relatórios de auditoria com seus associados (20). Portanto, cabe à ANFARMAG certificar-se de que os fornecedores estejam obedecendo a legislação vigente sobre as Boas Práticas de distribuição, armazenagem e de transporte de medicamentos (21).

CONCLUSÃO

Estes resultados apontam para a escassez de trabalhos científicos publicados relacionados às análises de qualidade e autenticidade de extratos vegetais empregados no setor magistral brasileiro. Destacam, ainda, os problemas apontados nesta escassa literatura, especialmente relacionados aos critérios de identificação (presença de marcadores), pureza (especialmente umidade excessiva) e teor de marcadores.

Dentre os produtos oriundos das Farmácias de Manipulação de Maringá analisados por pesquisadores da UEM, foram observados problemas relacionados ao teor de umidade,

ausência de marcadores e no teor alcoólico. Embora a maioria das análises realizadas tenha apresentado resultados satisfatórios, podem ser destacados, novamente, os cuidados a serem tomados pelo setor magistral quanto à garantia da autenticidade dos insumos, tendo em vista a sua elevada e crescente demanda, especialmente por prescritores médicos, médicos veterinários e nutricionistas. Tais problemas chamam a atenção para possíveis falhas no processo de qualificação de fornecedores destes insumos para o setor magistral, uma vez que estas amostras foram comercializadas, a despeito destes problemas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a UNIVALI (Universidade do Vale do Itajaí) e a UEM (Universidade Estadual de Maringá) pelo apoio, bem como à FAPESC (Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina, Edital 15/2021, processo 2021TR001241), ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelas bolsas produtividade em pesquisa de TMBB (304799/2021-1) e JCPM (312309/2018-0), bem como a bolsa para NCG (88882.448895/2019-01).

REFERÊNCIAS

1. ANFARMAG. Panorama Setorial 2022. Disponível em: https://conteudo.anfarmag.org.br/panorama-setorial-anfarmag-2022?gclid=CjoKCQjA_bieBhDSARIsADU4zLfm9UMR92P8OVeCV7BHFI_9pqijh1EVrXRyHx-Bzj7isg3EIGxyPlosaAqUNEALw_wcB. Acesso em: 20 dezembro, 2022.
2. Ferreira A, Sapata ML. Secagem de plantas aromáticas. In: Coelho IS, Pestana M. Plantas aromáticas. Portugal: Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária. 2018. p. 73-82.
3. BRASIL. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. 2007
4. BRASIL. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. 2008.
5. Biazús, MA. Estrutura e Organização da Cadeia de Suprimentos de Insumos para Fitoterápicos. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Mestrado em Administração. 2008: 99 p.
6. Borella JC, Carvalho DMA. Avaliação comparativa da qualidade de extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) comercializados em farmácias de manipulação em Ribeirão Preto-SP. Rev. Bras. Farm. 2011;92(1): 11-16.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Moher D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Plos Med. 2021;18(3): e1003583. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003583

8. Vicentino ARR, Menezes FS. Atividade antioxidante de tinturas vegetais, vendidas em farmácias com manipulação e indicadas para diversos tipos de doenças pela metodologia do DPPH. *Rev Bras Farmacogn.* 2007;17(3): 384-387.
9. Meotti FL, Silva ACP, Gummy MP, Duarte AF, Carneiro VPP, Benedetti VP, Velasquez LC. Avaliação físico-química e microbiológica de fitoterápicos utilizados em uma farmácia municipal de manipulação. *Res. Soc Develop.* 2021;10(8):e45710817557. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.17557.
10. Vieira SCH, Sólón S, Vieira MC, Zárate NAH. Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados-MS. *Rev Bras Farmacogn.* 2010;20(1):28-34.
11. Zmuda LC, Suyenaga ES. Verificação da qualidade de extratos secos de *Hypericum perforatum* L. *Rev Conhecimento online.* 2013;1:1-12. DOI: 10.25112/rco.v1i0.247
12. Passarinho AM, Silva RF, Mesquita de Castro AD, Coêlho MA, Sousa V.F. Análise Total da Qualidade em Cápsulas de *Passiflora incarnata* L. *Rev Saúde em Foco*, 2018;5(1):64-77. DOI: 10.12819/rsf.2018.5.1.4.
13. Tobias ML, Oliveira F, Oliveira KP, Marques LC. Controle de Qualidade de Drogas Vegetais de Farmácias de Manipulação de Maringá (Paraná - Brasil). *Rev Eletr Farmácia.* 2007;IV(1):95-103. DOI: 10.5216/ref.v4i1.2126
14. Meneses LCM, Lamego Neta MI, Martins GM, Malheiros A, Farias I, Reginatto FH, Bresolin TMB. Adulteração de extratos secos de suco de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck comercializados em farmácias magistrais: um relato de caso. *A Flora.* 2023;8:20-21.
15. BRASIL. Farmacopeia Brasileira, 6ª Ed., vol. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. Brasil. 2019.
16. Gafner S, Blumenthal M, Foster S, Cardellina II JH, Khan IA, Upton R. Botanical Ingredient Forensics: Detection of Attempts to Deceive Commonly Used Analytical Methods for Authenticating Herbal Dietary and Food Ingredients and Supplements. *J. Nat. Prod.* 2023;86(2):460-472. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.2c00929
17. BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. RDC nº 654, de 24 de março de 2022. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. DOU 30/03/2022. Edição: 61 Seção: 1, p.: 313.
18. BRASIL. Dispõe sobre a simplificação de procedimentos para a importação de bens e produtos sujeitos à Vigilância Sanitária. RDC Nº 208, de 05 de janeiro de 2018. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. DOU 08/01/18, Seção 01, p.50.
19. BRASIL. Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros. RDC nº 511, de 27 de maio de 2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. DOU. 31/05/2021, Edição: 101, Seção: 1, p. 146.
20. ANFARMAG. Programa Nacional de Qualificação de Fornecedores. In: https://anfarmag.org.br/programa-nacional-de-qualificacao-de-fornecedores/?gclid=CjoKCQiA9YugBhCZARIsAACXxeL1fXgH2oWTEtwnbt2b1I7v eu7EDfJboq7HN99BbDrzaDKwQPKF5oaAi-7EALw_wcB. Acesso em: 04 de março de 2023.
21. BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. RDC nº 430, de 8 de outubro de 2020. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. DOU 09/10/2020.



Conselho
Federal de
Farmácia

www.cff.org.br