

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Camila de Andrade Tintel

Desenvolvimento de um creme vaginal à base de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) e avaliação de sua eficácia contra cepas de *Candida albicans*.

Rio de Janeiro

2020

CAMILA DE ANDRADE TINTEL

Desenvolvimento de um creme vaginal à base de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) e avaliação de sua eficácia contra cepas de *Candida albicans*.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnológica do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dr^a. Meriane Pires Carvalho Lima

Rio de Janeiro
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 n° 6321

T593

Tintel, Camila de Andrade.

Desenvolvimento de um creme vaginal à base de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) e avaliação de sua eficácia contra cepas de *Candida albicans*. / Camila de Andrade Tintel, 2020.

43f. :il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

Orientador: Meriane Pires de Carvalho Lima.

1. *Stryphnodendron adstringens*. 2. Taninos. 3. *Candida albicans*. 4. Creme vaginal. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Lima, Meriane Pires de Carvalho. III. Título.

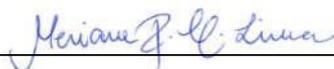
CAMILA DE ANDRADE TINTEL

DESENVOLVIMENTO DE UM CREME VAGINAL À BASE DE
STRYPHNODENDRON ADSTRINGENS (MART.) COVILLE
(BARBATIMÃO) E AVALIAÇÃO DE SUA EFICÁCIA CONTRA CEPAS
DE *CANDIDA ALBICANS*.

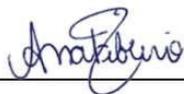
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnológica do Rio
de Janeiro como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovado em:

Banca examinadora



Prof. Meriane Pires Carvalho Lima - (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro - (IFRJ)



Prof. Ana Ferreira Ribeiro
Instituto Federal do Rio de Janeiro - (IFRJ)



Prof. Murilo Marinho Carvalho Lima
Instituto Federal do Rio de Janeiro - (IFRJ)

Rio de Janeiro

2020

Dedico este trabalho à minha mãe, Luciene, meu exemplo de orgulho, que nunca mediu esforços para me auxiliar, me apoiando e sendo minha torcedora número um em todas as etapas que trilhei.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a espiritualidade amiga, não conseguiria chegar até aqui sem a minha fé. Obrigada Senhor, por permitir que eu trilhasse sempre os melhores caminhos e por nunca ter me abandonado.

Agradeço aos meus pais, Luciene e Carlos, pela educação que foi me dada, por todos os esforços, por nunca me faltar amor, carinho, cuidado e apoio. Também não conseguiria sem vocês. Sou grata aos meus pais por todas as minhas conquistas. Amo vocês demais.

Agradeço a minha avó, Nadir, que me mostrou desde pequena o mundo mágico das plantas medicinais e fez com que despertasse em mim a vontade de aprender um pouco mais sobre os recursos terapêuticos dessas plantas. Te amo, vizinha.

Agradeço a minha orientadora, professora Meriane, que além de ser uma excelente professora, tenho muito admiração pela mulher incrível, que se desdobra em mil tarefas e mesmo assim passa seus conhecimentos com muita bondade, amor e empatia. Obrigada por ter acreditado em mim e no meu trabalho.

Agradeço aos meus amigos de graduação, Alice, Diego, Beatriz, Stephanny, Vanessa e Thales, por toda a parceria, o caminho foi difícil, mas tenho certeza que seria muito pior sem a companhia de vocês para me alegrar nos dias ensolarados do IFRJ. Não poderia deixar de agradecer ao meu namorado, Matheus, que além de todo apoio, me acalmou e contribuiu para a realização deste trabalho, obrigada pela paciência, conselhos, cuidado e amor. Eu amo todos vocês.

Tenho muito orgulho e sou extremamente grata aos meus professores, que transformam o CREAL no que ele é. Quando estava em dúvida em qual faculdade realizaria minha graduação, uma amiga me aconselhou o IFRJ por conta do corpo docente, professores excelentes, solícitos e preocupados em nos passar o melhor. A quem me perguntar, também indicarei o IFRJ, por conta dos professores, que fazem toda a diferença.

Aos professores Ana Barbosa e Fernando Bezerra pelo auxílio na execução da parte prática deste trabalho.

Que nada nos limite. Que nada nos defina.
Que nada nos sujeite. Que a liberdade seja
a nossa própria substância.

Simone de Beauvoir

RESUMO

O presente trabalho aborda os estudos da atividade antifúngica das cascas do *Stryphnodendron adstringens*, conhecido popularmente como barbatimão. O barbatimão é amplamente distribuído no Brasil e típico do Cerrado Brasileiro, apresenta diversas propriedades terapêuticas devido principalmente à sua majoritária e principal classe química, os taninos. Estes são substâncias fenólicas solúveis em água e capazes de formarem complexos insolúveis em água, se combinando e precipitando moléculas. Em 2006 foi observado em estudos que a subfração F2.4 (composta principalmente por proantocianidinas) das cascas do barbatimão foram capazes de inibir o fungo *Candida albicans*, responsável pela candidíase vulvovaginal, que afeta cerca de 70 – 75% das mulheres em idade reprodutiva, sendo considerado problema de saúde pública. Por conta disso, esse trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia do extrato glicólico das cascas do *S. adstringens* e de um creme vaginal desenvolvido, contra a *C. albicans*. Realizou-se também testes de identificação e controle de qualidade com a droga vegetal e extrato glicólico. Esses testes foram capazes de averiguar a qualidade e identificação das amostras. O extrato glicólico e o creme vaginal desenvolvido não foram capazes de inibir o crescimento da *C. albicans* no teste por difusão em poços. Sendo necessário mais estudos em diferentes concentrações, além de estudos de outras propriedades terapêuticas do barbatimão na saúde da mulher.

Palavras-chaves: *Stryphnodendron adstringens*, Taninos, *Candida albicans*, Creme vaginal

ABSTRACT

The present study reveals the antifungal activity of the barks of *Stryphnodendron adstringens*, popularly known as "barbatimão". The barbatimão is widely distributed in Brazil and typical of the Brazilian Cerrado, has several therapeutic properties mainly due to its majority and main compound of secondary metabolism, tannins. These are water-soluble phenolic substances capable of forming water-insoluble complexes, combining and precipitating molecules. In 2006, it was observed in studies that the F2.4 subfraction (composed mainly of proanthocyanidins) of barbatimão barks were able to inhibit the fungus *Candida albicans*, responsible for vulvovaginal candidiasis, which affects about 70 - 75% of women of reproductive age, being considered a public health problem. Because of this, the goals of study was evaluate the effectiveness of glycolic extract of *S. adstringens* bark and a developed vaginal cream against *C. albicans*. Identification and quality control tests were also carried out with the plant drug and glycolic extract. These tests were able to ascertain the quality and identification of samples. The glycolic extract and the vaginal cream developed were not able to inhibit of *C. albicans* in the well diffusion test. More studies are needed at different concentrations, in addition to studies of other therapeutic properties of barbatimão on women's health.

Keywords: *Stryphnodendron adstringens*, Tannins, *Candida albicans*, Vaginal cream

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: STRYPHNODEDRON ADSTRINGENS (BARBATIMÃO)	15
FIGURA 2: ESTRUTURA DO ÁCIDO GÁLICO E DO ÁCIDO ELÁGICO.....	16
FIGURA 3: BIOSÍNTESE DO ÁCIDO GÁLICO	17
FIGURA 4: BIOGÊNESE DE GALOTANINOS E ELAGITANINOS.....	18
FIGURA 5: ESTRUTURAS DA CATEQUINA E EPICATEQUINA	19
FIGURA 6: ESQUEMA SIMPLIFICADO DA BIOGÊNESE DE TANINOS CONDENSADOS	19
FIGURA 7: MODELO REPRESENTATIVO DE POSSÍVEIS INTERAÇÕES ENTRE PROTEÍNAS E POLIFENÓIS.....	20
FIGURA 8: EXTRATO GLICÓLICO DAS CASCAS DO S. ADSTRINGENS.....	28
FIGURA 9: FORMAÇÃO DE PRECIPITADO ESBRANQUIÇADO	31
FIGURA 10: FORMAÇÃO DA COLORAÇÃO CINZA ESCURA ESVERDEADA	32
FIGURA 11: REAÇÃO DE COMPLEXAÇÃO ENTRE TANINO E Fe^{3+}	32
FIGURA 12: ESPECTRO IV DO EXTRATO GLICÓLICO DO S. ADSTRINGENS ...	33
FIGURA 13: VISCOSIDADE DO CREME VAGINAL DESENVOLVIDO	34
FIGURA 14: TESTE DE SUSCETIBILIDADE DO CREME VAGINAL DESENVOLVIDA CONTRA CEPAS DE CANDIDA ALBICANS	35

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: PERDA DE UMIDADE PELO MÉTODO GRAVIMÉTRICO DA AMOSTRA.....	30
QUADRO 2: TEOR DE CINZAS TOTAIS DA AMOSTRA	30

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC	American Type Culture Collection
C	Carbono
cm	Centímetro
Fe	Ferro
g	Gramma
h	Hora
H	Hidrogênio
IV	Infravermelho
KBr	Brometo de potássio
M	Molar
mL	Mililitro
mm	Milímetro
O	Oxigênio
OH	Hidroxila
PGL	Propilenoglicol
UDP	Difosfato de uridina
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
1.2 STRYPHODENDRON ADSTRINGENS.....	15
1.3 TANINOS.....	16
1.3.1 Taninos hidrolisáveis	16
1.3.2 Taninos condensados	18
1.3.3 Complexo tanino-proteína	20
1.3.4 Atividades biológicas e farmacológicas dos taninos	20
1.4 CANDIDA ALBICANS.....	21
1.5 CREMES.....	22
1.6 RELEVÂNCIA DO TRABALHO.....	22
1.7 OBJETIVOS.....	23
1.7.1 Objetivo geral	23
1.7.2 Objetivos específicos	23
2. DESENVOLVIMENTO	25
2.1 METODOLOGIA.....	25
2.1.1 Obtenção e preparo do material vegetal	25
2.1.1.1 Extrato glicólico	25
2.1.2 Controle de qualidade das cascas do <i>S. adstringens</i>	25
2.1.2.1 Pesquisa de material estranho	25
2.1.2.2 Determinação de teor de umidade	25
2.1.2.3 Determinação de cinzas totais	26
2.1.3 Testes de identificação de taninos presentes no extrato das cascas do <i>S. adstringens</i>	26
2.1.3.1 Ensaio de precipitação	26
2.1.3.2 Ensaio de coloração	26
2.1.3.3 Obtenção do espectro no infravermelho	26
2.1.4 Preparo da forma farmacêutica	27
2.1.5 Preparo do inóculo	27
2.1.6 Testes de suscetibilidade por difusão em poços	27
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
2.2.1 Obtenção e preparo do material vegetal	28
2.2.1.1 Extrato glicólico	28
2.2.2 Controle de qualidade das cascas do <i>S. adstringens</i>	29

2.2.2.1 Pesquisa de material estranho	29
2.2.2.2 Determinação de teor de umidade	29
2.2.2.3 Determinação de cinzas totais	30
2.2.3 Testes de identificação de taninos presentes no extrato das cascas do <i>S. adstringens</i>	31
2.2.3.1 Ensaio de precipitação.....	31
2.2.3.2 Ensaio de coloração.....	32
2.2.3.3 Obtenção do espectro no infravermelho	32
2.2.4 Preparo da forma farmacêutica	33
2.2.5 Teste de suscetibilidade por difusão em poços.....	34
3. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O uso de plantas medicinais para o tratamento de enfermidades é observado desde as primeiras civilizações, era o único recurso terapêutico que o homem primitivo possuía para sua sobrevivência, o conhecimento obtido de forma empírica sobre essas plantas, era repassado de modo verbal para as próximas gerações, até que fossem registradas por meio de escritas e amplamente utilizadas até os dias atuais (ALMEIDA, H., 2011; ALMEIDA, M., 2011; CUNHA, 2005).

As plantas medicinais são todas as plantas que quando administradas aos homens, possuem em sua composição química propriedades terapêuticas que são capazes de preservar a saúde, tratar doenças e restaurar o bem estar do ser humano (BARBOSA, 2014; FIRMO *et al.*, 2012). Os fitoterápicos são os medicamentos produzidos a partir de plantas medicinais, quando o tratamento é feito com o uso de plantas medicinais e suas diferentes formas farmacêuticas, denomina-se fitoterapia (FIRMO *et al.*, 2012).

Em 2006, ocorreu a implementação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS), através da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPF), fruto do resultado de uma luta popular com a participação de usuários, pesquisadores e profissionais da saúde, sendo uma grande conquista no aumento das possibilidades de tratamentos complementares e resgate de uma prática milenar que une o saber popular ao saber científico (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

O uso popular do *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, geniturinários, cicatrização de queimaduras e feridas, anti-inflamatório, antimicrobiano, antioxidante, hemorragias vaginais, vulvovaginites e hemorróidas, despertou o interesse nos estudos etnobotânicos realizados com a planta, comprovando sua eficácia terapêutica. Por conta disso, a espécie foi inserida na Lista de Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS) (DANTAS *et al.*, 2016).

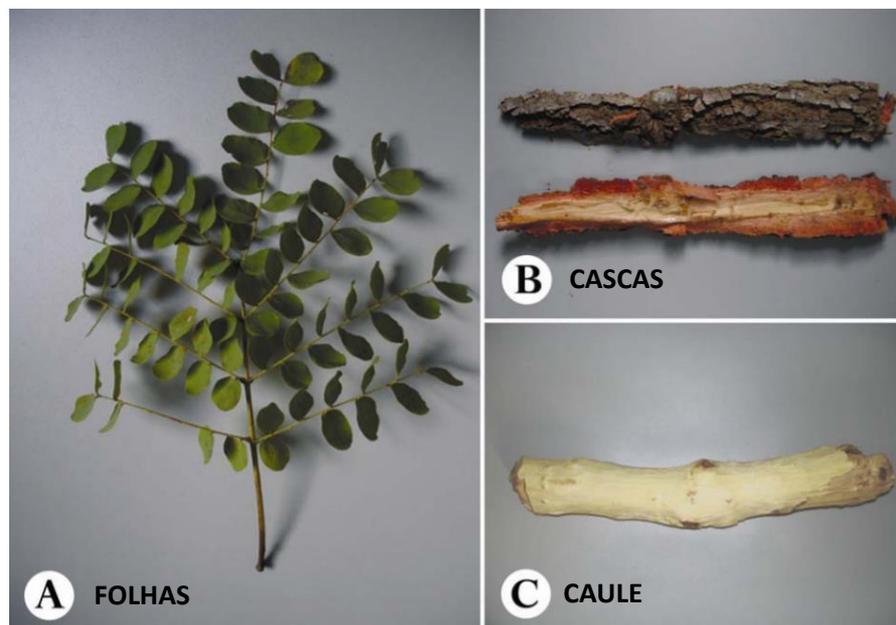
As propriedades terapêuticas do *S. adstringens*, são provenientes da sua alta concentração de taninos, que são compostos fenólicos solúveis em água e se caracterizam pela adstringência e pela capacidade de precipitar proteínas, celulosas e pectinas (SIMÕES *et al.*, 2010). Segundo Ishida e colaboradores (2006), a subfração

F2.4 de taninos condensados do *S. adstringens* inibem o crescimento da levedura *Candida albicans*.

1.2 STRYPHNODENDRON ADSTRINGENS

O *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, conhecido popularmente como Barbatimão, é uma árvore de 2 a 6 metros de altura, amplamente distribuída no Brasil e típica do Cerrado brasileiro (BORGES FILHO; FELFILI, 2003; MEIRA *et al.*, 2016). É considerada uma espécie perenifólia e pertencente à família das *Fabaceae* e subfamília *Mimosoideal*. (GOULART, 2010; MEIRA *et al.*, 2016). A casca do barbatimão se apresenta de forma áspera e com fissuras, o tronco é cascudo e tortuoso, já os frutos apresentam cor parda e são vagens cilíndricas de 9 cm de comprimento (PEREIRA; MORENO; CARVALHO, 2013).

Figura 1: *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão)



Fonte: MACEDO *et al* (2007)

De acordo com a literatura o *S. adstringens* apresentou atividades anti-inflamatórias, antimicrobiana, antisséptica, angiogênica, antioxidante, cicatrizante, antidiabética, anti-hipertensiva, hemoestática e analgésica, devido a concentração de taninos condensados presentes principalmente nas cascas da espécie (HERZOG-

SOARES *et al.*, 2002; ISHIDA *et al.*, 2009; PEREIRA, MORENO; CARVALHO, 2013; MINATEL *et al.*, 2010; PINHO *et al.*, 2012; SIMÕES *et al.*, 2010; SOUZA *et al.*, 2007).

O *S. adstringens* possui em sua constituição química alcaloides, flavonoides, terpenos, estilbenos, flobafenos, amido, açúcares solúveis, esteroides, inibidores de proteases e taninos, os taninos são sua majoritária e classe de metabólitos secundários mais relevante, além de ser responsável pelas propriedades terapêuticas do barbatimão (FERREIRA, 2013; MARTINS, SANTOS, 1995). As partes utilizadas são as folhas e cascas, sendo a casca a mais utilizada devido sua alta concentração de taninos, cerca de 10-37% (ISHIDA *et al.*, 2009).

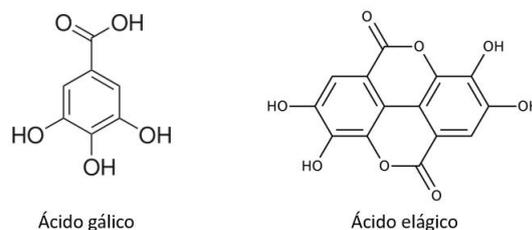
1.3 TANINOS

Os taninos são substâncias fenólicas solúveis em água, com peso molecular entre 500 e 3000 Dalton, são conhecidos por sua característica adstringente, se combinam com macromoléculas e formam complexos insolúveis em água com alcaloides, gelatina e outras proteínas, fato base para algumas de suas propriedades terapêuticas. Ao entrarem em contato com a saliva, formam um complexo insolúvel, precipitando glicoproteínas salivares e levando a perda do poder lubrificante, acarretando na sensação de adstringência (BARBOSA, 2014; CORDÃO *et al.*, 2010; SIMÕES *et al.*, 2010) Os taninos são classificados segundo sua estrutura química em taninos hidrolisáveis e taninos condensados. (SIMÕES *et al.*, 2010).

1.3.1 Taninos hidrolisáveis

Os taninos hidrolisáveis são polímeros de ácido gálico ou elágico ligados através de uma ligação éster e um açúcar, normalmente a glicose (MACEDO, 2015).

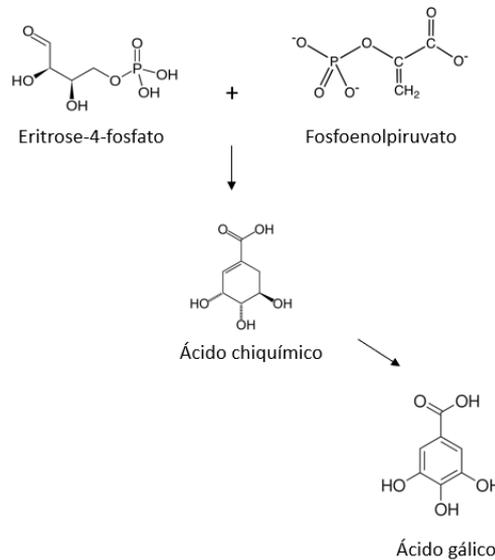
Figura 2: Estruturas do Ácido Gálico e Ácido Elágico



Fonte: AUTOR (2020)

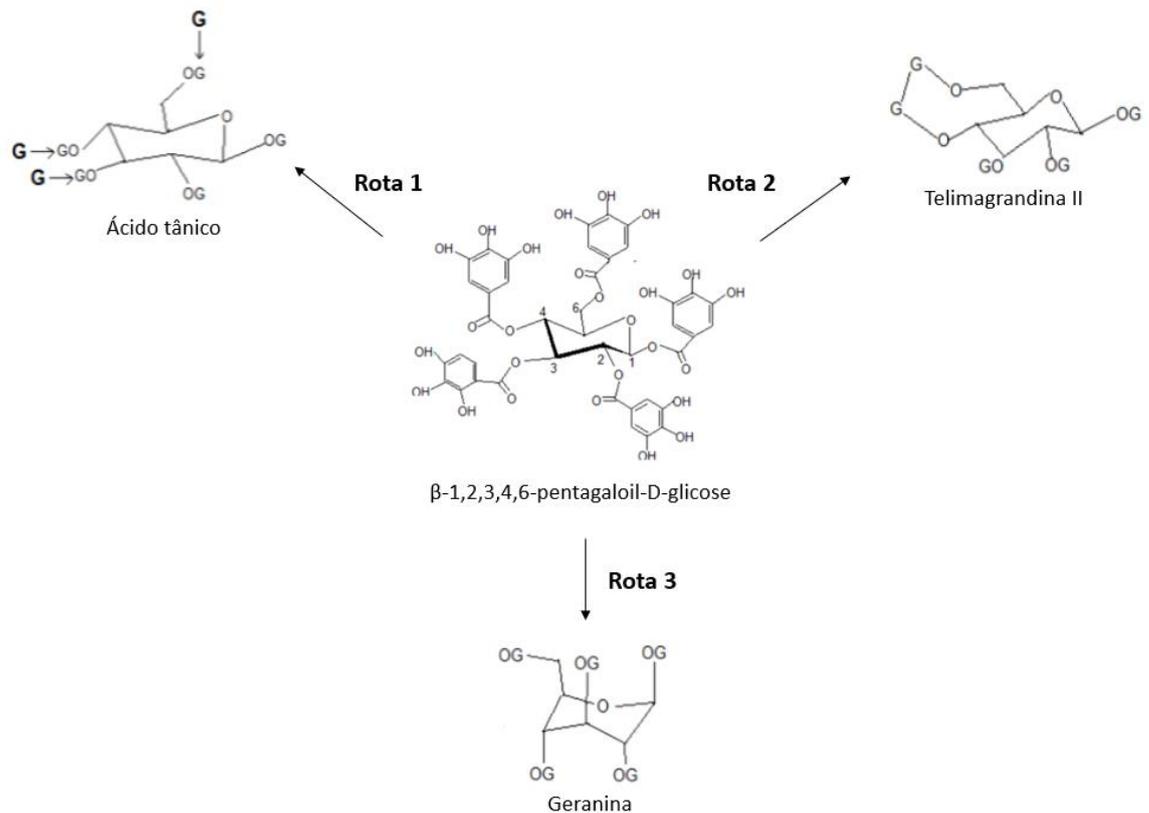
Eles podem sofrer hidrólise química ou enzimática nas unidades de sua estrutura e são formados a partir da rota sintética do ácido chiquímico, este é estruturado pela condensação aldólica de dois metabólitos da glicose, podendo ser metabolizado em ácido gálico (BARBOSA, 2014; SIMÕES *et al.*, 2010).

Figura 3: Biossíntese do ácido gálico



Fonte: Autor (2020)

Quando o ácido gálico reage com a UDP-glicose, da origem ao β -1-Ogaloila-D-glicose, intermediário para o β -1,2,3,4,6-pentagaloil-D-glicose, precursor imediato dos galataninos, que são formados através de ligações meta-depsídicas com o precursor, e dos elagitaninos, formados pelo acoplamento do ácido gálico ao precursor (BARBOSA, 2014; SIMÕES *et al.*, 2010). Segundo Simões e colaboradores (2010), podem acontecer três rotas biogenéticas partindo do precursor imediato, a primeira rota ocorre com a adição de grupos galoila através de ligações meta-depsídicas ao precursor, formando os galotaninos. A segunda rota forma elagitaninos com a glicose na conformação de cadeira mais estável na condensação de duas ou mais moléculas de ácido gálico ao precursor, gerando dímeros, trímeros e oligômeros. Na terceira rota biossintética, a formação de grupos HHDP pelo acoplamento oxidativo entre grupos do ácido gálico nas posições C-3 \rightarrow C-6, C-1 \rightarrow C-6 ou C-2 \rightarrow C-4, leva a formação de elagitaninos na conformação de cadeira com os substituintes em posição axial. (BARBOSA, 2014; SIMÕES *et al.*, 2010). As rotas mencionadas são demonstradas na figura abaixo.

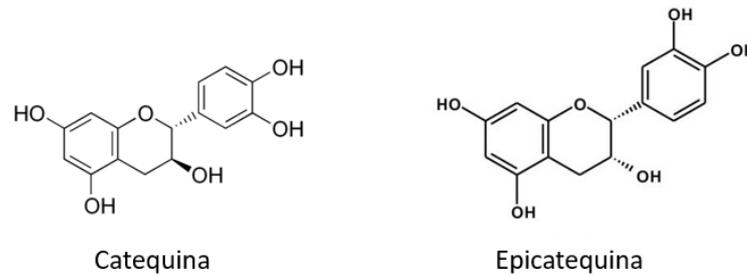
Figura 4: Biogênese de galotaninos e elagitaninos

Fonte: Adaptado de SIMÕES *et al* (2010)

Nos galotaninos, a parte fenólica é o ácido gálico e nos taninos elagitaninos, a parte fenólica é o ácido hexahidroxi-difênico (CARVALHO, 2007; MONTEIRO *et al.*, 2005).

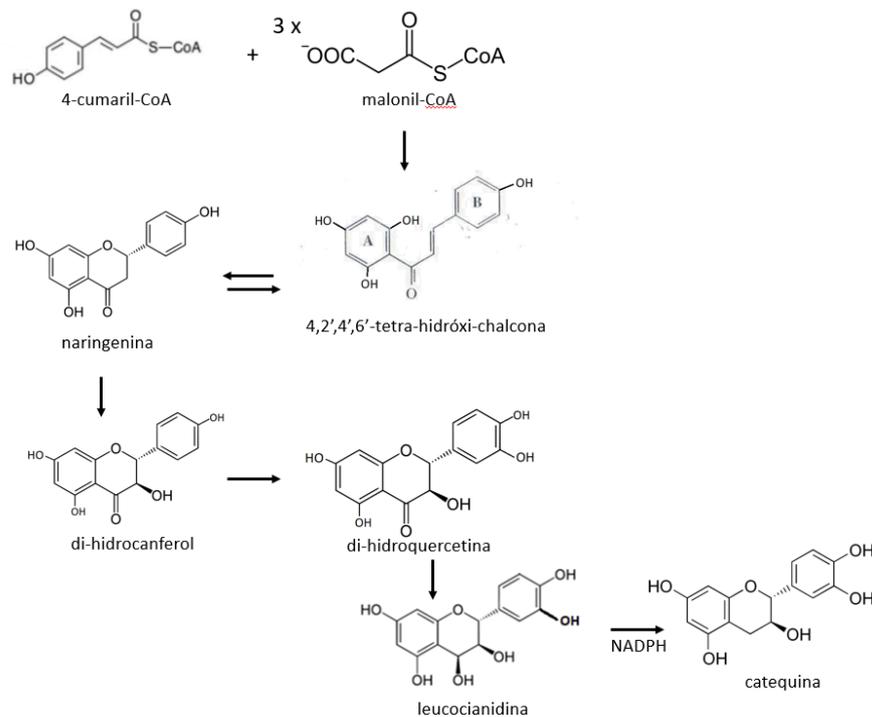
1.3.2 Taninos condensados

Já os taninos condensados ou proantocianidinas são mais comuns que os hidrolisáveis, são polímeros formados pela condensação de duas ou mais unidades de flavan-3-ol (catequina) ou por flavan-2,4-diol (epicatequina) unidos por ligações C-C entre o C4 de um flavanol e o C8 ou C6 do flavanol seguinte e derivados do metabolismo do fenilpropanoides, a propriedade adstringente é menor quando comparada a dos taninos hidrolisáveis. (CARVALHO, 2007; COSTA FILHO, 2016; DUARTE, 2012; MACEDO, 2015; SARTORI *et al.*, 2014).

Figura 5: Estruturas da Catequina e da Epicatequina

Fonte: AUTOR (2020)

Simões e colaboradores (2010), explicam o metabolismo dos flavonóis para a formação de flavan-3,4-dióis através do substrato di-hidroflavonóis, estes são reduzidos na posição 4 pela di-hidroflavonol-4-redutase, formando flavan-2,3-trans-3,4-cis-dióis, intermediário na formação de catequinas, proantocianidinas e antocianidinas. As catequinas, sintetizadas pelas leucoantocianidinas, sofrem redução na posição C-4 pela flavan-3,4-cis-diol-redutase. As proantocianidinas provavelmente são originadas a partir das leucoantocianidinas e catequinas por reação de condensação.

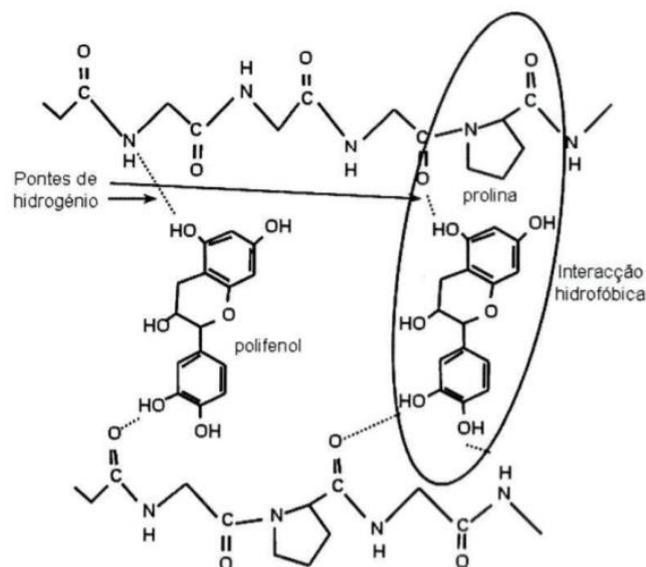
Figura 6: Esquema simplificado da biogênese de taninos condensados

Fonte: Adaptado de SIMÕES *et al* (2010)

1.3.3 Complexo tanino-proteína

Segundo Carvalho (2007), o núcleo polifenólico apresenta zonas apolares, como o anel benzênico, que podem interagir com zonas apolares das proteínas, como as cadeias laterais de aminoácidos como a alanina, leucina, isoleucina, entre outros. Além disso, possuem zonas hidrofílicas, como grupos hidroxilas, que podem participar de pontes de hidrogênio entre os grupos carbonila e amina das ligações peptídicas das proteínas, sendo assim, estruturalmente os taninos possuem condições favoráveis à interação com proteínas. Em seus estudos, foi observado resultados que podem indicar a ocorrência de fortes interações hidrofóbicas entre os polifenóis e resíduos hidrofóbicos dos peptídeos. Porém, a ligação entre os taninos e proteínas envolvem majoritariamente as pontes de hidrogênio, que por mais que sejam relativamente fracas, no conjunto são importantes para a estabilização do complexo tanino-proteína, formando ligações estáveis.

Figura 7: Modelo representativo de possíveis interações entre proteínas e polifenóis



Fonte: CARVALHO (2007)

1.3.4 Atividades biológicas e farmacológicas dos taninos

Os taninos possuem como atividades biológicas e farmacológicas como a ação bactericida, fungicida, antiviral, antioxidante, antitumoral. (SIMÕES *et al.*, 2010).

Segundo Simões e colaboradores (2010), acredita-se que estas atividades dos taninos são devidas a três fatos. O primeiro diz respeito a complexação dos taninos com os íons metálicos (ferro, manganês, cobre, alumínio, entre outros). O segundo devido a atividade sequestradora de radicais livres e antioxidante. Por último, pela habilidade de se complexarem com macromoléculas, como por exemplo, as proteínas.

Segundo estudos realizados por Ishida e colaboradores (2006), a exposição da *Candida albicans*, a subfração F2.4 do *S. adstringens* (composta por polímeros de proantocianidina de unidades de prodelfinidina, porobinetidina e ácido gálico) durante um período de 2h inibiu o crescimento da *C. albicans* por afetar a integridade da parede celular deste fungo, o que estaria ligado a fatores como: mudança de hidrofobicidade da superfície celular, diminuição da capacidade da aderência às células eucariontes a superfícies de vidros, inibição da formação de biofilmes e da formação de tubo germinativo e estímulo da fagocitose por macrófagos. Essa subfração foi obtida através da fração aquosa F2, depois que esta foi cromatografada em coluna Sephadex utilizando solventes orgânicos em proporção volumétrica acetona: água (7:3). Ainda, de acordo com o autor, a ação antifúngica da subfração F2.4 é semelhante a ação da nistatina, usada como tratamento da candidíase.

1.4 CANDIDA ALBICANS

Candida albicans é um organismo oportunista que é encontrado na microbiota de pessoas saudáveis (ÁLVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007). É uma levedura diploide que de acordo com condições ambientais, como pH ou temperatura pode se apresentar na forma de leveduras ou filamentosa (COSTA; GENARO, 2016). Durante seu desenvolvimento podem se apresentar como pseudo-hifas ou hifas verdadeiras. Pertencem ao reino *Fungi*, família *Saccharomycetales* e gênero *Candida sp*, são células globosas, heterotróficas, gram-positivas (BARBEDO; SGARBI, 2010).

A *Candida albicans* pode causar a candidíase vulvovaginal, que afeta cerca de 70%-75% de mulheres em idade reprodutiva (ÁLVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007; SOARES, 2019). Clinicamente se caracteriza pelo aparecimento de prurido vulvar intenso, edema e eritema vulvovaginal, leucorreia, disúria, dispareunia. Afeta milhões de mulheres anualmente, gerando grande incômodo e interferindo nas relações sexuais, por conta disso, tem sido considerada problema de saúde pública (HOLANDA *et al*, 2007).

1.5 CREMES

Crems são formas farmacêuticas semissólidas, emulsionada formadas por uma fase lipofílica, uma fase hidrofílica e um tensoativo (DANTAS, 2018; COLDEBELLA, 2019).

Podem ser emulsões óleo em água óleo em água (O/A) que contêm gotículas de óleo dispersas em água ou emulsões água em óleo (A/O), com gotículas de água dispersas no óleo. Além disso, podem ser emulsões múltiplas, como por exemplo óleo em água em óleo (O/A/O), emulsões O/A ainda mais dispersas em óleo contínuo, ou emulsões múltiplas do tipo água em óleo em água (A/A/O) que podem ser preparadas pela emulsificação adicional de uma emulsão A/O em água (AULTON, TAYLOR, 2016).

Os tensoativos são um fator muito importante para a estabilidade da emulsão, possuem caráter anfifílico, ou seja, apresentam uma porção hidrofílica polar e outra lipofílica apolar na mesma molécula, tornando-a capaz de se ligar a fase hidrofílica e a fase lipofílica. Podem ser agentes tensoativos aniônicos, que são formados por substâncias emulsionantes ionizáveis em que a parte emulsionante da molécula é representada por um ânion; agentes tensoativos catiônicos, em que a parte emulsionante da molécula é representada por um cátion e agente tensoativos não iônicos, que são constituídos por substâncias emulsionantes não iônicas (SILVA, 2012).

Os cremes são utilizados principalmente para aplicação tópica para o uso na pele, retal ou vaginal. Na aplicação vaginal, os produtos tópicos são utilizados no tratamento de infecções vulvovaginais, vaginites e condições de atrofia do endométrio e contracepção com agentes espermicidas (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2013).

A principal base comercializada é a emulsão Lanette® devido sua capacidade de estabilizar a maioria das formulações, além de apresentar boa espalhabilidade e toque levemente oleoso. A base de creme Lanette (álcool cetosteárico e laurel sulfato de sódio) é uma emulsão aniônica auto-emulsionante composta por 90 partes de álcool graxo e 10 partes de tensoativo. Quando fundida e adicionada em água, a cera forma uma emulsão O/A estável (SILVA, 2012).

1.6 RELEVÂNCIA DO TRABALHO

A alta comercialização de remédios e medicamentos à base de barbatimão tornam fundamental a produção de pesquisas científicas sobre este tema (MEIRA *et al.*, 2016). Além disso, a *Candida albicans* pode causar a candidíase vulvovaginal, doença que afeta milhões de mulheres anualmente, e tem sido considerada questão de saúde pública (HOLANDA *et al.*, 2007). O alto custo dos medicamentos industrializados, a falta de acesso da população à assistência médica (SIMÕES *et al.*, 2010) fazem com que a procura de tratamentos complementares aumente.

O *S. adstringens* possui muitas propriedades biológicas e farmacológicas, incluindo a atividade antifúngica, entretanto, pesquisas acadêmicas que exploram essa propriedade são escassas e a atividade antifúngica é pouco difundida nos saberes populares.

Esse fato motivou a criação deste trabalho, que busca averiguar a atividade antifúngica da espécie vegetal em um creme vaginal à base do *S. adstringens*.

Além desse elemento, o trabalho busca destacar a importância da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos para a prevenção e tratamento complementar de enfermidades.

1.7 OBJETIVOS

1.7.1 Objetivo geral

Desenvolver um creme vaginal à base de *Stryphnodendron adstringens* e avaliar a sua eficácia antifúngica pelo método de difusão em ágar contra cepas de *Candida albicans*.

1.7.2 Objetivos específicos

- Realizar o controle de qualidade da amostra comercial das cascas do *S. adstringens*;
- Fazer a identificação de taninos por ensaios de precipitação, coloração;

- Caracterização do extrato por espectroscopia na região do infravermelho (IV);
- Incorporação do extrato glicólico das cascas do *S. adstringens* a base Lanette e avaliação preliminar da formulação;
- Comparar o halo de inibição contra cepas de *Candida albicans* do extrato glicólico, creme vaginal desenvolvido e Nistatina.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

2.1.1 Obtenção e preparo do material vegetal

A amostra das cascas do material botânico foi adquirida no Mercado Popular de Madureira, localizado no município do Rio de Janeiro. As cascas do material botânico foram lavadas em água corrente e secas durante 5 dias em temperatura ambiente, após isso, as cascas foram cominuídas. Aspectos macroscópicos e organolépticos foram observados.

2.1.1.1 Extrato glicólico

O extrato da casca do *S. adstringens* foram obtidos pela realização da maceração das cascas cominuídas com solução de propilenoglicol 80%, durante 5 dias. Foram avaliados aspectos organolépticos e pH do extrato obtido.

2.1.2 Controle de qualidade das cascas do *S. adstringens*

Foram realizados a pesquisa de material estranho, determinação de teor de umidade e determinação de cinzas totais, os testes foram realizados em triplicata.

2.1.2.1 Pesquisa de material estranho

A pesquisa de material estranho foi realizada de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, volume 1 (BRASIL, 2019). As análises posteriores foram realizadas somente com as cascas após a separação de material estranho.

2.1.2.2 Determinação de teor de umidade

A determinação do teor de umidade foi realizada pela determinação da perda por dessecação pelo método gravimétrico, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), cerca de 3,0 g da droga vegetal foi transferida para pesa-filtro,

previamente dessecado, a amostra foi dessecada em estufa a 105°C durante 3 horas e foi calculado a porcentagem de água em relação à droga seca ao ar.

2.1.2.3 Determinação de cinzas totais

Para a determinação de cinzas totais, foram pesados cerca de 3 g da amostra em que foi transferida para um cadinho, previamente tarados. A amostra foi incinerada em mufla a 500°C por 2 horas, após o resíduo foi esfriado em dessecador. A porcentagem de cinzas foi calculada ao final.

2.1.3 Testes de identificação de taninos presentes no extrato das cascas do *S. adstringens*

Para os testes de identificação realizou-se os ensaios de precipitação, coloração e obtenção do espectro no infravermelho.

2.1.3.1 Ensaio de precipitação

Para o ensaio de precipitação, a 5 mL do extrato da droga vegetal foi adicionado 10 mL de ácido acético 2 M e 5 mL de acetato de chumbo. O desenvolvimento de precipitado esbranquiçado, aponta para a presença de taninos totais (BRASIL, 2010).

2.1.3.2 Ensaio de coloração

O ensaio de coloração foi realizado por meio de 2 mL do extrato, em que será adicionado 10 mL de água e três gotas de solução de cloreto férrico, em que o desenvolvimento da coloração cinza-escura indica reação positiva para taninos totais (BRASIL, 2010).

2.1.3.3 Obtenção do espectro no infravermelho

Para a obtenção do espectro, o extrato glicólico foi levado ao evaporador rotatório em pressão reduzida a 40°C. O espectro de infravermelho foi obtido pelo instrumento Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), da marca Perkin Elmer, modelo Spectrum Two. O espectro foi obtido pela técnica de transmissão, com célula desmontável, utilizando-se janela de KBr.

2.1.4 Preparo da forma farmacêutica

Para o desenvolvimento do creme vaginal utilizará como base o creme Lanette®, que vai ser adquirido em farmácia de manipulação no município do Rio de Janeiro. Pretende-se preparar uma formulação com concentração a 10% a partir da incorporação do extrato glicólico do *S. adstringens* a base. Ao final, o pH da formulação será ajustado para aproximadamente 4,5, valor compatível com o pH vaginal.

A formulação será avaliada em relação aos parâmetros organolépticos consistência, cor, odor, pH, precipitação ou turvação.

2.1.5 Preparo do inóculo

A cepa de *Candida albicans* ATCC doada pelo Instituto de Microbiologia Paulo de Goés, da UFRJ, foi utilizada para avaliação da atividade antifúngica do creme vaginal de *S. adstringens*. O material foi reativado em meio ágar Sabourand e incubado à 37°C por 48 horas. Depois, sucedeu-se o preparo da suspensão de cultura em 5 mL de solução salina 0,85%, para ajuste ao tubo de 0,5 da escala McFarland. Essa solução foi inoculada por espalhamento na superfície do ágar Sabourand.

2.1.6 Testes de suscetibilidade por difusão em poços

O teste de suscetibilidade foi realizado pela técnica de difusão em ágar com perfuração para formação de poços de aproximadamente 5 mm, descrito por Ostrosky (2008), no ágar previamente inoculado. Os poços foram preenchidos com a formulação farmacêutica, assim como com o extrato glicólico.

O controle positivo se realizou pelo padrão Nistatina, utilizada para tratamento da candidíase, enquanto o controle negativo foi realizado pela base Lanette®.

A placa foi incubada à 37°C por 24 horas. A atividade antifúngica foi determinada pela medição dos halos de inibição do crescimento. Os testes foram realizados em duplicata

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1 Obtenção e preparo do material vegetal

As cascas adquiridas do *S. adstringens* se apresentaram de forma áspera e com fissuras, coloração marrom avermelhada, odor característico e sabor adstringente, características preconizadas na Farmacopeia Brasileira para a espécie (BRASIL, 2019). Não foi observado aspectos visíveis de contaminação por fungos.

2.2.1.1 Extrato glicólico

O extrato glicólico foi obtido pela maceração de propilenoglicol 80%, já que segundo Ardisson *et al* (2002), a incorporação de 20% de água ao propilenoglicol conduz extratos mais enriquecidos em taninos. O extrato obtido apresentou coloração castanho avermelhada, como demonstrado na Figura 8 e odor característico, devido aos aspectos da droga vegetal.

Figura 8: Extrato glicólico das cascas do *S. adstringens*



Fonte: AUTOR (2020)

O valor de pH obtido foi de 5,1, segundo estudos de Ardisson *et al* (2002) as quatro primeiras extrações de extrato obtidas com solventes PGL80 variaram entre 4,94 a 5,49.

2.2.2 Controle de qualidade das cascas do *S. adstringens*

O controle de qualidade da droga vegetal é importante principalmente para avaliar se esta foi coletada, manipulada e armazenada adequadamente, ou até mesmo para verificar possíveis contaminações (SOUZA; MACIEL, 2013). A falta de qualidade influencia diretamente na ação terapêutica da planta, influenciando no produto final (PASINI, 2016), ou seja, a qualidade da espécie botânica é a determinante inicial para assegurar a qualidade do fitoterápico (SIMÕES *et al*, 2010).

2.2.2.1 Pesquisa de material estranho

Os materiais estranhos podem ser classificados como impurezas referentes à órgãos da própria planta diferentes da parte utilizada, porção de outras plantas e materiais como terra ou areia (BRASIL, 2019). Não foi possível observar a presença de material estranho na amostra das cascas do *S. adstringens*. Atendendo dessa forma aos requisitos preconizados pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

2.2.2.2 Determinação de teor de umidade

A determinação do teor de umidade é fundamental para o controle de qualidade da matéria prima vegetal, visto que, o excesso de umidade permite a ação de enzimas, sendo capaz de permitir a degradação dos constituintes químicos, além de facilitar o desenvolvimento de fungos e bactérias (SIMÕES *et al*, 2010). A análise gravimétrica de determinação de umidade é caracterizada pela permanência da amostra em estufa a 105 °C.

A Tabela 1 apresenta os dados percentuais da perda de umidade pelo método gravimétrico das cascas do barbatimão, os resultados cumprem a porcentagem máxima de água de 14% para o *S. adstringens*, descrito pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). Portanto, pode-se dizer que as cascas do material botânico

passaram por condições corretas de manipulação, secagem, acondicionamento e armazenamento.

Quadro 1: Perda de umidade pelo método gravimétrico da amostra

Replicata	Perda (%)
1	11,8912
2	12,8675
3	12,8005
Média	12,5197
DP	0,5453

Fonte: AUTOR (2020)

2.2.2.3 Determinação de cinzas totais

A determinação do teor de cinzas é importante para a verificação de contaminantes apresentados como impurezas inorgânicas não-voláteis (SIMÕES *et al*, 2010). Esses resíduos inorgânicos não-voláteis estão presentes nas espécies vegetais como integrante natural delas, sendo compostos principalmente por cloretos, carbonatos e diversos tipos de óxidos é o ponto de partida para análises de minerais específicos (cálcio potássio, ferro, cobre, fosfato, etc.), permitindo avaliar a pureza da droga vegetal, apontando a presença excessiva de substâncias aderentes (PESTANA, 2017).

O resultado do teor de cinzas totais da amostra da casca do *S. adstringens* está apontado na Tabela 2. Segundo a Farmacopeia Brasileira, o máximo de teor de cinzas totais para a espécie em estudo é de 2%, de acordo com os resultados a amostra está dentro do limite preconizado na Farmacopeia (BRASIL, 2019).

Quadro 2: Teor de cinzas totais da amostra

Replicata	Cinzas (%)
1	1,2735
2	1,1589
3	1,1358
Média	1,1894
DP	0,0737

Fonte: AUTOR (2020)

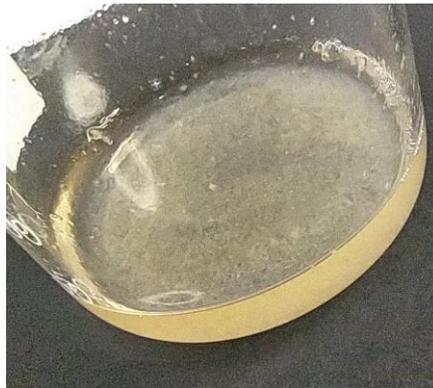
2.2.3 Testes de identificação de taninos presentes no extrato das cascas do *S. adstringens*

As reações de identificação são importantes pois permitem a verificação da presença de substâncias, através de grupos funcionais ou estrutura, com um método simples, rápido e de baixo custo, além disso, auxilia na pesquisa de metabólitos secundários das espécies vegetais, substâncias que possuem relação com a atividade terapêutica da espécie. (SIMÕES *et al*, 2010; SOARES *et al*, 2016).

2.2.3.1 Ensaio de precipitação

Pode-se perceber observando a Figura 9 que a reação foi positiva, pois houve a formação de um precipitado esbranquiçado.

Figura 9: Formação de precipitado esbranquiçado



Fonte: AUTOR (2020)

Os taninos possuem a propriedade de complexarem com íons metálicos formando quelatos, apresentam propriedades de adsorção dos metais dissolvidos na água que os aglutinam por precipitação (SILVA, 1999). Eles atuam em sistemas coloidais, neutralizando cargas e formando ponte entre essas partículas (CORAL; BARGAMASCO; BASSETTIC, 2009). A complexação dos taninos com metais é importante pois os taninos podem ser empregados para formação de complexos de metais pesados solúveis em água, para serem na complexação com chumbo no controle da poluição de rodovias. (RODRIGUES; SANDINI; PEREZ, 2010)

2.2.3.2 Ensaio de coloração

Desenvolveu-se a mudança da coloração para cinza escura esverdeada, como pode ser observado na Figura 10. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a reação foi positiva para a presença de taninos por conta da coloração cinza (BRASIL, 2019). A coloração esverdeada de intensidade fraca indica a presença de taninos condensados (SIMÕES *et al*, 2010).

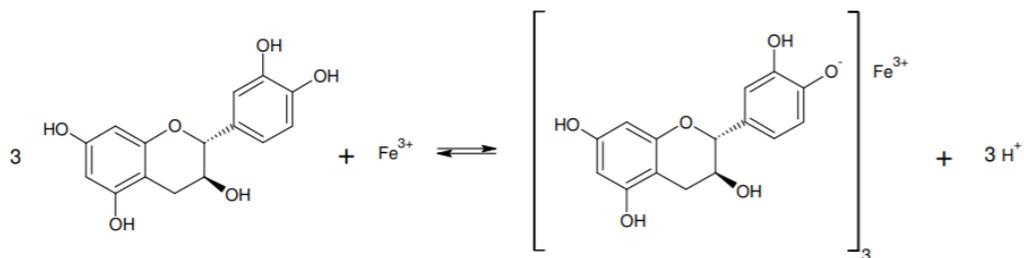
Figura 10: Formação da coloração cinza escura esverdeada



Fonte: AUTOR (2020)

Nesta reação, acontece a complexação do Fe^{3+} com as hidroxilas fenólicas dos taninos condensados e hidrolisáveis (Figura 11). A complexação pode ocorrer com qualquer hidroxila do composto (NASCIMENTO, 2008).

Figura 11: Reação de complexação entre catequina e Fe^{3+}

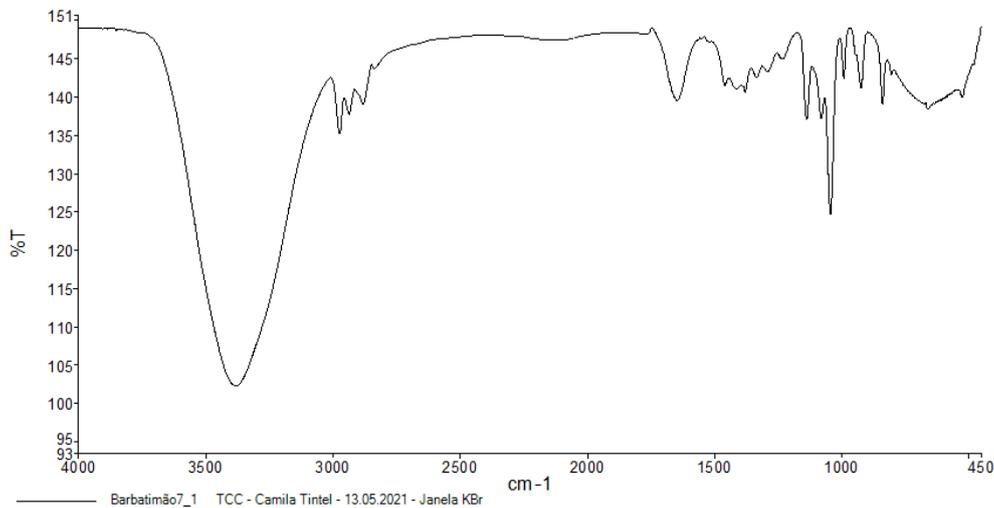


Fonte: NASCIMENTO (2008)

2.2.3.3 Obtenção do espectro no infravermelho

A espectroscopia na região do IV é uma técnica importante na área química de produtos naturais, e constitui um dos principais recursos para a identificação e elucidade estrutural de substâncias orgânicas, além de determinar a pureza da amostra (LOPES; FASCIO, 2004). O espectro no IV obtido está apresentado na Figura 12.

Figura 12: Espectro IV do extrato glicólico do *S. adstringens*



Fonte: AUTOR (2020)

Bandas observadas na região entre 3500 a 3000 cm^{-1} indicam o alongamento da ligação O-H, associadas à presença de moléculas de água ligadas por hidrogênios ao grupo -OH. Bandas na região de 3700 a 3584 cm^{-1} podem estar relacionado a polifenóis, como os taninos. Essas bandas são encontradas nos espectros do *S. adstringens*. Bandas na região de 1620 a 1610 cm^{-1} são atribuídas a vibrações de ligações C-C, sugerindo presença de taninos condensados. Já as bandas em torno de 1500 cm^{-1} indicam a presença de anéis aromáticos e ligações C-H. As bandas em torno de 1300 a 1100 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento C-O. Bandas entre 900 e 675 cm^{-1} podem ser atribuídas a presença de taninos, já que são relacionadas à presença de compostos aromáticos pela deformação fora do plano das ligações C-H (SILVA, 2018).

2.2.4 Preparo da forma farmacêutica

Foi observada interação adequada com a incorporação extrato glicólico das cascas de *S. adstringens* ao creme Lanette, não apresentando separação de fases ou precipitação. O creme Lanette e o extrato glicólico possuem odores fortes característicos, entretanto a formulação final não apresentou odor forte. A coloração final da formulação, bege, foi devido as características intrínsecas do extrato glicólico.

A avaliação do pH é um importante fator para avaliação da qualidade e estabilidade, o valor obtido do pH do Lanette foi de 5,0, após a incorporação do extrato glicólico não houve alteração significativa do pH, ao final, o pH foi ajustado com ácido láctico para 4,3, já que a faixa normal do pH vaginal é de 4 - 4,5.

A viscosidade do Lantte diminuiu após a incorporação do extrato glicólico das cascas do *S. adstringens*. A Figura 13 demonstra a consistência aparente do produto final.

Figura 13: Consistência aparente do creme vaginal desenvolvido



Fonte: AUTOR (2020)

2.2.5 Teste de suscetibilidade por difusão em poços

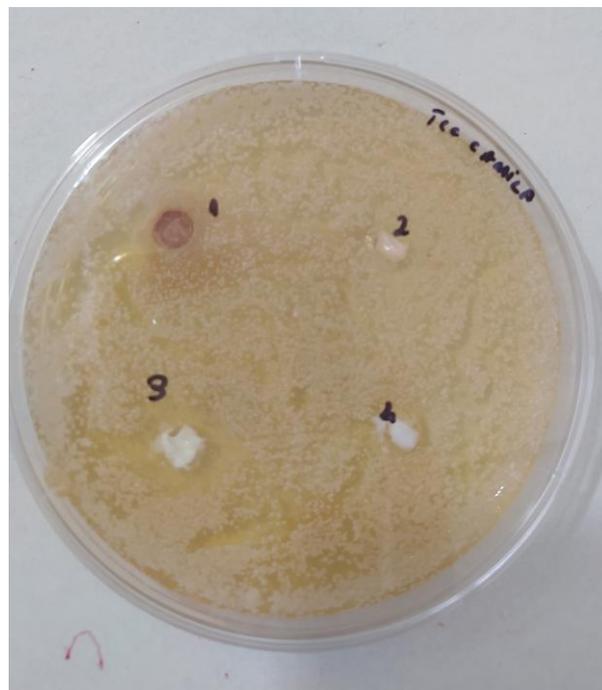
Ishida e colaboradores (2006), observaram que a subfração F2.4 do *S. adstringens* (composta por polímeros de proantocianidina de unidades de prodelfinidina, porobinetidina e ácido gálico) inibiu o crescimento da *C. albicans* por afetar a integridade da parede celular deste fungo e que a ação antifúngica da subfração F2.4 é semelhante a ação da nistatina.

A principal e majoritária classe química presente no *S. adstringens* é o tanino. Segundo Scalbert (1991), o caráter adstringente dos taninos pode induzir a complexação com enzimas ou substratos microbianos, resultando na inibição destes.

Além disso, os taninos podem afetar a membrana dos microrganismos inibindo a fosforilação oxidativa das mitocôndrias, essa atividade é potencializada pelo fato dos polissacarídeos e proteínas presentes na parede celular de microrganismos fixarem os taninos. Outro mecanismo se deve ao fato da complexação dos taninos com íons metálicos essenciais para o metabolismo de fungos e bactérias.

A figura 14 apresenta que o resultado obtido no teste de susceptibilidade do extrato glicólico das cascas do *S. adstringens* e do creme vaginal desenvolvido não demonstrou inibição para a *Candida albicans*, sendo a Nistatina a única que apresentou halo de inibição.

Figura 14: Teste de suscetibilidade do creme vaginal desenvolvida contra cepas de *Candida albicans*



1. Extrato glicólico das cascas do *S. adstringens* a concentração de 10%;
2. Creme incorporado com o extrato glicólico;
3. Nistatina;
4. Creme Lanette

Fonte: AUTOR (2020)

As tinturas do *S. adstringens* em diferentes concentrações não foram capazes de inibir o crescimento da *C. albicans* (PEREIRA, PUCCI, COSTA, 2019). O extrato aquoso das cascas do *S. adstringens* demonstrou que não houve o desenvolvimento do halo de inibição, o resultado negativo pode ser explicado pela concentração de taninos na planta com o tipo de solo, localização geográfica, época de coleta, variações climáticas e acidez do solo, além disso, pelo fato da levedura apresentar

dificuldade de ser controlada, até mesmo em tratamentos convencionais (NOGUEIRA, 2017).

3. CONCLUSÃO

Os testes de teor de umidade, determinação de cinzas e pH foram úteis para no controle de qualidade das amostras das cascas do *S. adstringens*. O método de espectroscopia na região do infravermelho apresentou-se adequado na identificação e no controle de qualidade da espécie do barbatimão.

Não foi possível observar a formação de halos de inibição do extrato glicólico das cascas do *S. adstringens* contra o fungo *C. albicans*, sendo este resistente também ao creme vaginal desenvolvido à base do extrato. Por conta disso, é necessário novos estudos, a fim de investigar outras concentrações do extrato ou o desenvolvimento de um creme à base da subfração F2.4 (composta por proantocianidina) que já demonstrou ser eficaz contra a *Candida albicans*, além disso, torna-se importante a análise de outras propriedades terapêuticas da espécie vegetal voltado para as questões relacionadas à saúde da mulher.

Esse trabalho contribui para os estudos das propriedades antifúngicas do barbatimão e destaca a importância de estudos de plantas medicinais e fitoterápicos que podem auxiliar na prevenção e tratamento de algumas doenças.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, H. M. F. de. **Uso de plantas medicinais no dia a dia da população assistida pela estratégia saúde da família: uma revisão de literatura.** 38f. 2011. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais, 2011.
- ALMEIDA, M. Z. de. Plantas medicinais abordagem histórico-contemporânea. **Plantas Mediciniais.** 3. ed. Salvador: EDUFBA, 2011.
- ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 319-327, 2007.
- ANSEL, H, C., POPOVICH, N. G., Jr. ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 9.ed. Porto Alegre. Ed. Artmed, 2013.
- ARDISSON, L.; GODOY, J. S.; FERREIRA, L. A. M.; STEHMANN, J. R.; BRANDÃO, M. G. L. Preparação e caracterização de extratos glicólicos enriquecidos em taninos a partir das cascas de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, n. 1, p. 27-34, 2002.
- AULTON, M. E, TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 4.ed. Rio de Janeiro/RJ: Ed. Elsevier, 2016.
- BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.
- BARBOSA, N. C. **Uma revisão bibliográfica dos fatores antinutricionais: taninos, inibidores de proteases e lectinas.** 88f. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química), Instituto Federal de Goiás. Anápolis, Goiás, 2014.
- BORGES FILHO, H. C.; FELFILI, J. M. Avaliação dos níveis de extrativismo da casca de barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] no Distrito Federal, Brasil. **Revista Árvore**, v. 27, n.5, p. 735-745, 2003.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 5. ed. v. 2, Brasília: ANVISA, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6. ed. v. 1, Brasília: ANVISA, 2019.
- CARVALHO, E. B. **Estudos da interação entre proteínas e taninos: Influência da presença de polissacarídeos.** 193f. 2007. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Porto, Portugal, 2007.
- COLDEBELLA, V. M. **Avaliação da biodisponibilidade, bioequivalência e equivalência terapêutica de formas farmacêuticas semissólidas tópicas: uma revisão sistemática.** 57f. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em

Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

CORAL, L. A.; BERGAMASCO R.; BASSETTI F. J. Estudo da viabilidade de utilização do polímero natural (TANFLOC) em substituição ao sulfato de alumínio no tratamento de águas para consumo. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ADVANCES IN CLEANER PRODUCTION, 2, 2009, São Paulo. **Anais**. São Paulo: UNIP, 2009. p. 1-9.

CORDÃO, M. A.; PEREIRA FILHO, J. M., BAKKE, O. A.; BAKKE, I. A. Taninos e seus efeitos na alimentação animal–Revisão bibliográfica. **Pubvet**, v. 4, n. 32, p. 924-930, 2010.

COSTA FILHO, M. H. B. Taninos condensados de fabaceas nativas da caatinga e seu potencial na atividade anti-helmíntica em caprinos. 110f. 2016. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal e Pastagens) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Garanhuns, 2016.

COSTA, K. R. A. da; GENARO, A. Candida albicans: Uma revisão da literatura. In: SEMINÁRIO PESQUISAR, 5., 2016, Goiânia, Goiás. **Anais: Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade**. Goiânia, Goiás: Instituto de Ciências da Saúde – Faculdade Nasser. p.1-5.

CUNHA, A. P. da. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia. 6f. 2005. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

DANTAS, L.; DA SILVA, J.R.L; OLIVEIRA; PONTES, K. L. C.; ARAÚJO, C. R. F. O uso do barbatimão: do saber popular ao conhecimento científico. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE. 1., 2016, Campina Grande, Paraíba. **Anais**. Campina Grande, Paraíba: Realize Eventos e Editora, 2016. p. 2-3.

DANTAS, M. M. **Formas farmacêuticas fitoterápicas de uso tópico: uma revisão bibliográfica**. 45f. 2018. Monografia (Curso de Bacharelado em Farmácia), Centro de Educação e Saúde – Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, 2018.

DUARTE, S. C. M. **Utilização de taninos vegetais como aditivos em silagem**. 57f. 2015. Tese de Doutorado (Mestrado de Sistemas de Prevenção e Controle Alimentar), Escola Superior Agrária – Instituto Politécnico de Santarém, Pará, 2012.

FERREIRA, E. C. As propriedades medicinais e bioquímicas da planta *Stryphnodendron Adstringens* “Barbatimão”. **Biológicas & Saúde**, v. 3, n. 11, p. 14-32, 2013.

FIGUEIREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D.; GARIBALDI, D. A. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014.

FIRMO, W. C. A.; MENEZES, V. D. J. M.; CASTRO, P. C. E.; DIAS, C. N.; ALVES, L. P. L.; DIAS I. C. L.; OLEA, R. S. G. Contexto histórico, uso popular e concepção

científica sobre plantas medicinais. **Cadernos de pesquisa**, São Luís, v. 18, n. especial, p. 90-95, 2012.

GOULART, S. L. **Características anatômicas, químicas e densidade do barbatimão**. 118p. 2010. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia da Madeira). Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2010.

HERZOG-SOARES, J. D.; ALVES, R. K.; ISAAC, E.; BEZERRA, J. C. B.; GOMES, M. H., SANTOS, S. C.; FERRI, P. H. Atividade tripanocida in vivo de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão verdadeiro) e *Caryocar brasiliensis* (pequi). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 1-2, 2002.

HOLANDA, A. A. R. D.; FERNANDES, A. C. S.; BEZERRA, C. M.; FERREIRA, M. A. F.; HOLANDA, M. R. R. D.; HOLANDA, J. D. C. P.; MILAN, E. P. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 1, p. 3-9, 2007.

ISHIDA, K.; DE MELLO, J. C. P.; CORTEZ, D. A. G.; FILHO, B. P. D. Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factors of *Candida albicans*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 942-949, 2006.

ISHIDA, K.; ROZENTAL, S.; DE MELLO, J. C. P.; NAKAMURA, C. V. Activity of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on *Cryptococcus neoformans*: effects on growth, capsule size and pigmentation. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2009.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química nova**, v. 27, n. 4, p. 670-673, 2004.

MACEDO, F. M; MARTINS, G. T; RODRIGUES, C. G; OLIVEIRA, D. A. Triagem Fitoquímica do Barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville]. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 5, p. 1166-1168, 2007.

MACEDO, G. B. **Estabilidade e tratamento de taninos condensados**. 39f. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia Química). Escola de Engenharia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

MARTINS, E. R; SANTOS, R.H.S. **Plantas medicinais**. Viçosa: Imprensa Universitária da Universidade Federal de Viçosa, 1995.

MEIRA, M. R., CABACINHA, C. D., GAMA, A. T., MARTINS, E. R., FIGUEIREDO, L. S. Caracterização estrutural do barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) no cerrado do norte de Minas Gerais. **Ciência Florestal**, v. 26, n. 2, p. 627-638, 2016.

MINATEL, A. D.; PEREIRA, A. M. S.; CHIARATTI, T. M.; PASQUALIN, L.; OLIVEIRA, J. C. N; COUTO L. B.; FRANÇA, S. C. Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) na

cicatrização de úlceras de decúbito. **RBM. Revista brasileira de medicina**, v. 67, n. 7, p. 250-256, 2010.

MONTEIRO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P. D.; ARAÚJO, E. D. L.; AMORIM, E. L. C. D. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Química Nova**, v. 28, n. 5, p. 892-896, 2005.

NASCIMENTO, A. M. **Avaliação da qualidade de extratos de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville**. 159f. 2008. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

NOGUEIRA, F. **Avaliação da atividade antifúngica do extrato aquoso de *Stryphnodendron adstringens* (MART.) coville frente à *Candida sp.*** 30f. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas). Centro Universitário do Cerrado Patrocínio, Minas Gerais, Patrocínio, 2017.

OSTROSKY, E. A.; MIZUMOTO, M. K.; LIMA, M.E.L.; KANECO, T. M.; NISHIKAWA, S.O.; FREITAS, B.R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008.

PASINI, A. P. **Controle de qualidade de amostras de cavalinha (*Equisetum arvense* L.) comercializadas em Palmas – TO**. 2016. 42 f. Monografia (Graduação em Farmácia). Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas – TO, 2016.

PEREIRA, A. G.; PUCCI, F. V. C.; COSTA, S. S. Teste de inibição de crescimento À cândida para a sensibilização em diferentes concentrações da tintura do *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão). **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 3, p. 120-124, 2019.

PEREIRA, C.; MORENO, C. S.; CARVALHO, C. de. Usos farmacológicos do *Stryphnodendron adstringens* (mar.)–Barbatimão. **Revista Panorâmica**, v. 15, p. 127-137, 2013.

PESTANA, G. S. **Determinação dos teores de umidade, cinzas e minerais nas folhas da espécie *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot em cultivo orgânico**. 2017. 47 f. Monografia (Bacharel em Engenharia Agrônoma). Universidade Federal do Maranhã. Chapadinha – MA, 2017. PINHO, L. D.; SOUZA, P. N. S.; SOBRINHO, E.M.; ALMEIDA, A. C. D.; MARTINS, E. R. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoolicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira, barbatimão, erva baleeira e do farelo da casca de pequi. **Ciência Rural**, v. 42, n. 2, p. 326-331, 2012.

RODRIGUES, N. M.; SANDINI, T. M.; PEREZ, E. Avaliação farmacognóstica de folhas de *Eugenia uniflora* L., Myrtaceae (Pitangueira), advindas da cidade de Guarapuava, PR. **Biosaúde**, v. 12, n. 1/2, p. 1-13, 2010.

SARTORI, C. J.; MORI, F. A.; VALLE, M. L. A.; MENDES, L. M.; PROTÁSIO, P. Rendimento gravimétrico em taninos condensados nas cascas de *Anadenanthera peregrina* em diferentes classes diamétricas. **Cerne**, v. 20, n. 2, p. 239-244, 2014.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry**, Chichester, v.30, n.12, p.3875-3883, 1991.

SILVA, P. M. S. **Corantes naturais das cascas das árvores Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville e Croton urucurana Baill., nativas do Brasil: extração, tingimento, solidez de cor e caracterização do efluente**. 2018. 187 f. Tese de Mestrado (Mestrado em Ciências). Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, 2018.

SILVA, A. M. S. **Formulação de emulsões lanette e polawax e avaliação da qualidade físico-química e microbiológica**. 62f. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Farmácia). Centro de Educação e Saúde – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2012.

SILVA, T. S. S. **Estudo de tratabilidade físico-química com uso de taninos vegetais em água de abastecimento e esgoto**. 1999. 83 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro – RJ, 1999.

SIMÕES, C.M.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia - **Da planta ao medicamento**. 6.ed. Porto Alegre/ Florianópolis: Ed. UFRGS/Ed. UFSC, 2010.

SOARES, D. F. S. E. D. V. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para Candida albicans. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 25, n. 1, p. 28-34, 2019.

SOARES, N; SANTOS, P.; VIEIRA, V.; PIMENTA, V.; ARAÚJO, E. Técnicas de prospecção fitoquímica e sua importância para o estudo de biomoléculas derivadas de plantas. **Enciclopédia Biosfera**, v. 13, n. 24, 2016.

SOUZA, F. S.; MACIEL, C. C. S. Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico. **Veredas Favip-Revista Eletrônica de Ciências**, v. 3, n. 2, 2013.

SOUZA, T. M.; SEVERI, J. A.; SILVA, V. Y. A.; SANTOS, E.; PIETRO, R. C. L. R. Bioprospecção de atividade antioxidante e antimicrobiana da casca de Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Leguminosae-Mimosoidae). **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 2, p. 221-226, 2007.