

VOLUME 1 - NÚMERO 4 - 2024

ISSN: 2966-053X

MEDICINAE PLANTAE

MEDICINA TRADICIONAL DOS YANOMAMI E DOS PAJÉS

Arquivo pessoal

PREScrição
FARMACÉUTICA

QUEBRA-PEDRA

CUMARU

MEDICAMENTOS E
SUICÍDIO

OS MECANISMOS ANTIDEPRESSIVOS DAS ERVAS MEDICINAIS

MEDICINAE PLANTAE

Universidade Federal do Ceará - Departamento de Farmácia
Rua Pastor Samuel Munguba, 1210 - Rodolfo Teófilo - CEP: 60430-372 - Fortaleza - Ceará
<https://medicinaeplantae.org>
Email: medicinaeplantae@gmail.com

EDITOR-CHEFE

Cléber Domingos Cunha da Silva

EDITORES-ASSISTENTES

Mary Anne Medeiros Bandeira
Marta Maria de França Fonteles
Josimar de Oliveira Eloy

COORDENAÇÃO GRÁFICA

Beatriz Carvalho da Silva

BIBLIOTECÁRIO

Flávio Sousa de Andrade Junior

ILUSTRAÇÃO E FOTOGRAFIA

Roberta Rodrigues Rocha

COMISSÃO EDITORIAL

Ana Cláudia de Brito Passos (Universidade Federal do Ceará – Departamento de Farmácia)

Andreia Pereira Matos (Universidade Federal de São Carlos – Centro de Ciências da Natureza)

Caris dos Santos Viana (Universidade Federal de Viçosa – Departamento de Biologia Vegetal)

Ednaldo Vieira do Nascimento (Fundação Mata Atlântica Cearense)

Ênio Mayanawa Yanomami (Hutukara Associação Yanomami – Roraima)

Fabiana Pereira Soares (Universidade de Fortaleza – Curso de Farmácia)

Lélia Sales de Sousa (Faculdade Christus – Curso de Nutrição)

Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal (Universidade Federal do Ceará – Curso de Farmácia)

Margareth Borges Coutinho Gallo (Fiocruz)

Mirele da Silveira Vasconcelos (Instituto Federal de Educação do Ceará – Maranguape)

Rafaela Gomes Bezerra (Universidade Federal do Ceará – Departamento de Farmácia)

Regina Cláudia de Matos Dourado (Universidade de Fortaleza – Curso de Farmácia)

Said Gonçalves da Cruz Fonseca (Universidade Federal do Ceará – Curso de Farmácia)

Selma Rodrigues de Castilho (Universidade Federal Fluminense – Curso de Farmácia)

Warley de Souza Borges (Universidade Federal do Espírito Santo – Departamento de Química)

Yara Santiago de Oliveira (Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – Curso de Farmácia)

SUMÁRIO

EDITORIAL

- Prescrição farmacêutica: que necessidades estão em pauta?* 105
Cléber Domingos Cunha da Silva

ARTIGOS

- Medicina tradicional dos Yanomami e dos Pajés* 109
Enio Mayanawa Yanomami
- A farmácia está sangrando, ou, o farmacêutico quer prescrever* 111
Cléber Domingos Cunha da Silva
- Quebra-pedra (*Phyllanthus amarus Schumch. & Thonn.*): potencial terapêutico* 119
Ana Raquel Araújo da Silva, Márcia Maria Mendes Marques, Mirele da Silveira Vasconcelos
- Amburana cearensis (Cumaru): Efeitos Farmacológicos e Toxicidade* 128
Fabiana Pereira Soares
- Phármakon no suicídio: Uma Relação Paradoxal* 132
Mahugnon Ulrich Gerardo Agbotan
- Desvendando mecanismos antidepressivos de ervas medicinais* 143
Margareth Borges Coutinho Gallo

Prescrição farmacêutica: que necessidades estão em pauta?

No Brasil, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) publicou em 29 de agosto de 2013, a Resolução de nº 585/2013, segundo a qual, “Prescrever, conforme legislação específica, no âmbito de sua competência profissional” é uma das “atribuições clínicas do farmacêutico relativas ao cuidado à saúde, nos âmbitos individual” (Brasil, 2013a). Para regulamentar tal atribuição, na mesma data, o CFF promulgou a Resolução nº 586/2013 (Brasil, 2013b). Todavia, recentemente, no dia 18 de Novembro de 2024, o Conselho Federal de Medicina (CFM) obteve a revogação dessa norma junto ao Supremo Tribunal de Justiça (Comunicação CFF, 2024).

O principal argumento da maioria dos que são favoráveis a prescrição de medicamentos por farmacêuticos é que “a concessão, mesmo que limitada, do direito dos farmacêuticos em prescrever possibilita a redução da fragmentação no sistema de saúde, otimiza a gestão da farmacoterapia, melhora a continuidade dos cuidados aos doentes e melhora o acesso dos doentes a medicamentos” (Emmerton; Marriott; Bessell; Nissen; Dean, 2005, p. 217, tradução nossa). Em todo o caso, “o poder jurisdicional de prescrição dos farmacêuticos varia entre países” (Faruquee; Guirgis, 2015, p. 326, tradução nossa).

A farmácia, como espaço dedicado à manufatura de medicamentos, está desaparecendo. Resta ainda ao farmacêutico a tarefa da dispensação, e com a expansão dos processos de industrialização, esse profissional busca encontrar outra atribuição para a sua prática junto à sociedade. Como estratégia, Associações de Farmacêuticos em diversos países argumentam que delegar a esses profissionais a tarefa de prescrever medicamentos, pode resultar em enormes benefícios para os serviços de saúde e para a vida dos pacientes assistidos (Ramos; Ferreira; Santos Júnior; Ayres; Esposti, 2022).

Por outro lado, há quem elenque motivos pelos quais os farmacêuticos não devam prescrever, como por exemplo: 1) incompetência técnica, 2) ausência de formação em diagnóstico, 3) oposição de médicos, 4) aumento dos custos do atendimento ao paciente e, 5) os farmacêuticos não tem acesso às informações do paciente, o que interfere numa prescrição adequada. Com base nesses argumentos, a legislação que regulamenta a prescrição de farmacêuticos deve conter certos limites: (1) a certificação para prescrever deve ser baseada numa competência demonstrada, (2) os farmacêuticos que prescrevem devem ter acesso aos registros médicos de pacientes, (3) os farmacêuticos devem prescrever dentro de relações de trabalho estabelecidas com médicos e, (4) a prescrição do farmacêutico deve ser limitada às farmacoterapias para doenças crônicas e para doenças agudas autolimitadas, cujos diagnósticos não são complexos (Stimmel, 1983).

No Brasil, a Resolução CFF nº 586/2013 é categórica no que diz respeito a que medicamentos poderão ser prescritos por farmacêuticos.

Art. 5º – O farmacêutico poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais - alopáticos ou dinamizados -, plantas medicinais, drogas vegetais e outras categorias ou relações de medicamentos que venham a ser aprovadas pelo órgão sanitário federal para prescrição do farmacêutico (Brasil, 2013b, p. 21).

Na supracitada resolução são apresentados todos os requisitos necessários, bem como as diretrizes para a realização dessa atividade no Brasil. O principal argumento do CFF e de outros autores (Stimmel, 1983; McCann *et al.*, 2015) é de que a implementação da prescrição farmacêutica, tem “o objetivo de contribuir para a melhoria da atenção à saúde, proporcionando acesso mais seguro e eficiente aos medicamentos, otimizando o uso das habilidades dos profissionais de saúde” (Ramos; Ferreira; Santos Júnior; Ayres; Esposti, 2022).

Pois bem, parece-me oportuno relembrar que a institucionalização do ensino médico e farmacêutico se deu no século XIII, mas foi somente entre os séculos XVII e XVIII que medicamentos se tornaram tecnologias de governo da vida humana. Instrumentos legais estabeleceram ações específicas como as de preparar, prescrever e vender medicamentos. O medicamento é uma tecnologia sanitária com valor econômico agregado, ele também é uma mercadoria. O dever de se pagar determinadas taxas, o direito de fornecer ou fazer, misturar, compor, preparar, aplicar ou administrar qualquer medicamento, assim como o direito de vendê-lo para qualquer pessoa, dentro de um determinado território, dentro de uma determinada área geográfica estabelecida, tudo isso fora estabelecido mediante disputas entre médicos e farmacêuticos.

Tanto a atenção farmacêutica como a farmácia clínica são disciplinas que foram institucionalizadas após a metade do século XX. O que ocorreu após a Segunda Guerra Mundial é que se deu a produção de novos aparatos de verificação. Aparatos não científicos, mercantis e midiáticos, aparatos neoliberais, que produzem novos *anormais*. Ocorreram mutações nas práticas de governo e o aparecimento de novos processos de subjetivação. O corpo deixou de ser concebido como produtor e reproduutor para se tornar consumidor. Estabeleceu-se um novo estatuto: o do consumo. Já não estamos mais nos ocupando de um corpo estabelecido somente pelo Estado, pela clínica, nem pela disciplina, mas pelo mercado. É um corpo redirecionado para uma produção imaterial. O corpo neoliberal substitui aquele da clínica clássica. Pois bem, é aqui que se elaboraram as justificativas para a prescrição de medicamentos por farmacêuticos.

Estamos no século XXI, e o atual estatuto de normalidade é a capacidade de consumir, e dentre os artefatos sobre o qual foi revestido a capacidade de assegurar tal condição, encontramos o medicamento. Assim é possível compreendermos a incessante proliferação de drogarias por toda a superfície terrestre. Para toda e qualquer condição de anormalidade, tem-se uma molécula. É neste cenário que a prescrição de medicamentos por farmacêuticos se insere. Ainda necessitamos de medicamentos. Mas, ainda necessitamos de mais prescritores? Em todo o caso, como disse Emmerton *et al.*:

Se os farmacêuticos devem ter o direito de prescrever, eles também devem aceitar as responsabilidades inerentes. Estabelecer uma estrutura rigorosa de governança clínica será essencial para estabelecer modelos de prescrição em qualquer ambiente. Existem inúmeras questões profissionais, tecnológicas, educacionais e legais que devem ser resolvidas antes que os farmacêuticos possam prescrever (Emmerton; Marriott; Bessell; Nissen; Dean, 2005, p. 223, tradução nossa).

Nossa desconfiança é a de que a atribuição de prescrição de medicamentos concedida ao farmacêutico, tem como principal objetivo a expansão do mercado farmacêutico. Como estratégia de análise, o manuscrito: “**A farmácia está sangrando, ou, o farmacêutico quer prescrever**” (páginas 111 à 118) apresenta-nos o medicamento como uma tecnologia de governo da vida humana, e a prescrição de medicamentos, uma estratégia de expansão e ampliação do mercado.

A historicização das práticas prescritivas, fornece-nos argumentos de que não é em torno da legalidade e da legitimidade para normalizar um corpo populacional adoecido, seja diagnosticando os males que lhe afetam, seja prescrevendo medidas preventivas e tratamentos com medicamentos, que orbitam os interesses por práticas de prescrição de medicamentos. Não se trata de um interesse de promoção do bem-estar de um corpo biológico, simplesmente, nem de um corpo político. Tais interesses e eventuais disputas, orbitam em torno do lucro, da aquisição de bens econômicos. É com a finalidade de assegurar a expansão no mercado, e consequentemente do ganho financeiro, que farmacêuticos e médicos buscaram e buscam a ampliação do exercício de suas atribuições. Sob as justificativas de que tais práticas promovam o bem-estar da população é que essas categoriais profissionais buscaram legitimar e legalizar novas e velhas práticas de intervenção.

Que necessidades, portanto, encontram-se em discussão? A do paciente, em ter acesso a medicamentos prescritos, seja por médicos ou por farmacêuticos? A dos médicos, em ter a exclusividade em prescrevê-los, mesmo não sendo os profissionais especialistas em medicamentos, mas com formação para o diagnóstico de doenças? A dos farmacêuticos, especialistas dessas tecnologias, aptos, portanto em falar sobre elas, mas sem formação para diagnosticar? Para responder tais indagações e outras mais que podem ser acrescentadas em torno dessa 'disputa', penso que seja necessário olhar a história da arte de curar, para compreendermos o que tornou possível o estabelecimento das práticas atuais desses profissionais, de seus deveres e direitos.

Historicamente, médicos e farmacêuticos, mas não somente eles, mas todos os que prescrevem medicamentos e fitoterápicos, sejam para seres humanos ou animais, todos associaram seus interesses a uma racionalidade e aos conceitos formulados em seus respectivos campos de saberes, de modo a não serem ameaçados, enfim, para que as conquistas idealizadas não sejam consideradas meros devaneios e percam suas consistências, força e sejam aniquiladas nesse combate. Aqui, portanto, se mostra a importância da lógica e da reflexão.

Cléber Domingos Cunha da Silva

Editor-Chefe

Referências

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 186, 25 set. 2013a. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 3 Nov. 2024.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 136, 26 set. 2013b. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf>. Acesso em: 4 Nov. 2024.

COMUNICAÇÃO CFF. Conselho Federal de Farmácia. **CFF vai recorrer da decisão judicial que suspendeu a Resolução nº 586/2013. 2024**. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/22/11/2024/cff-vai-recorrer-da-decisao-judicial-que-suspendeu-a-resolucao-n-586-2013>. Acesso em: 25 nov. 2024.

EMMERTON, L.; MARRIOTT, J.; BESSELL, T.; NISSEN, L.; DEAN, L. Pharmacists and prescribing rights: review of international developments. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 217–225, 04 ago. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16124933/>. Acesso em: 25 nov. 2024.

FARUQUEE, C. F.; GUIRGUIS, L. M. A scoping review of research on the prescribing practice of Canadian pharmacists. **Canadian Pharmacists Journal (Ott)**, v. 148, n. 6, p. 325–348, 09 out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1177/1715163515608399>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1715163515608399>. Acesso em: 25 nov. 2024

McCANN, L. M. et al. A patient perspective of pharmacist prescribing: 'crossing the specialisms-crossing the illnesses'. **Health Expectations**, [S.I.], v. 18, n. 1, p. 58–68, 12 out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/hex.12008>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hex.12008>. Acesso em: 25 nov. 2024.

RAMOS, D. C.; FERREIRA, L.; SANTOS JÚNIOR, G. A.; AYRES, L. R.; ESPOSTI, C. D. D. Prescrição farmacêutica: uma revisão sobre percepções e atitudes de pacientes, farmacêuticos e outros interessados. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.I.], v. 27, n. 9, p. 3531–3546, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022279.19972021>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Rd94PRpjH3CWP95gTGfTbjj/?lang=pt>. Acesso em: 25 nov. 2024.

STIMMEL, G. L. Political and legal aspects of pharmacist prescribing. **American Journal of Hospital Pharmacy**, [S.I.], v. 40, n. 8, p. 1343–1344, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6614020/>. Acesso em: 25 nov. 2024.

DOS POVOS ORIGINÁRIOS

Medicina tradicional dos Yanomami e dos Pajés

Enio Mayanawa Yanomami

Coordenador da Saúde na Hutukara Associação Yanomami - Roraima

O uso de plantas medicinais por pacientes exige bastante cuidado e conhecimento, pois embora sejam naturais, as plantas podem ter efeitos muito fortes e interações com outros tratamentos. Por isso, este texto traz algumas orientações obtidas através de consulta realizada com sábios yanomami, pajés e profissionais de saúde, todos esses conhecedores de medicinas tradicionais. Essas informações devem ser do conhecimento dos profissionais que desejam empregar tratamentos com medicina de tradicional da floresta de forma complementar ou permitir que os pacientes utilizem seus tratamentos tradicionais. Os sábios yanomami tem informações e conhecimentos diferentes dos não indígenas que podem auxiliar no bom emprego destes tratamentos, contribuindo com o bem estar dos pacientes e a cura de enfermidades.

O trabalho de cura, para os yanomami, tem que ser sempre integrado, trabalhando junto, não de forma individual. É essencial que o uso de plantas medicinais siga as orientações de profissionais de saúde, em suas especialidades, como médicos, fitoterapêuticas, sábios yanomami e pajés. Esses especialistas podem indicar sobre o melhor tratamentos da medicina da floresta. A medicina tradicional não pode ser vendida, é proibido.

ORIENTAÇÕES BÁSICAS

- O uso de medicina tradicional deve ser somente com os pacientes;
- Somente unificar ou fortalecer os conhecimentos para trabalharmos junto com saúde;
- Identificação correta da planta para populações especiais;
- Cuidado com a qualidade e método de preparação;
- Monitoramento continuo: os pacientes que utilizam plantas medicinas devem ser monitorados regularmente para garantir que os tratamentos sejam eficazes e seguro;
- Se surgirem efeitos adversos, o uso da planta deve ser interrompido imediatamente, e o paciente deve procurar atendimento médico, consultar os pajés yanomami e os profissionais de saúde.

Além disso, vale destacar que para funcionar bem, os profissionais de saúde precisam conhecer e respeitar os conhecimentos tradicionais, sem discriminar. O atendimento aos pacientes tem que incluir o respeito: este é um dos princípios fundamentais no exercício de qualquer profissão; mas na área da saúde ele se torna especialmente crucial. Profissionais de saúde como médicos, enfermeiros, terapeutas, psicólogos e outros; tem a responsabilidade de tratar os pacientes com dignidade, empatia e respeito; considerando tanto o aspecto físico; quanto emocional do paciente. E também precisar saber fazer o reconhecimento das plantas medicinais e técnicas tradicionais. As equipes de saúde não podem negar quando os pajés yanomami fazendo trabalho junto.

A Medicina tradicional que inclui as práticas indígenas, entre outras representa um conhecimento milenar cada o povo originário tem utilizando ervas, rituais e técnicas naturais para promover a cura. Reconhecer e regulamentares essas práticas contribui para a preservação de conhecimentos que nós temos. Esses conhecimentos milenares surgiram junto desde surgimento do mundo.

Nós, povo yanomami, queremos que nossos conhecimentos milenares sejam respeitados e reconhecidos pela sociedade brasileira. Por isso nós, povo yanomami, queremos o reconhecimento de nossas práticas tradicionais que utilizamos para curar com o emprego de ervas, práticas e técnicas naturais; falta os não indígenas reconhecerem esses tratamentos naturais; os não indígenas pensam que nós vamos comercializar e vender medicinas tradicionais. Mas nós estamos sempre colocando nossos pensamentos durante conferências nacionais e encontros de saúde, mas até agora não conseguimos que esses conhecimentos sejam integrados na política da saúde e reconhecidos, isso tem demorado muito. Assim continuaremos lutando até ter nossos direitos reconhecidos e nossos conhecimentos valorizados.



Enio Mayanawa Yanomami

Fonte: arquivo pessoal do autor (14/11/2024)

A farmácia está sangrando, ou, o farmacêutico quer prescrever

Cléber Domingos Cunha da Silva

Professor da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará

<https://orcid.org/0000-0002-7362-9876>

E-mail: cleber_d@yahoo.com

Inicialmente recorro a uma peça inglesa, teatral, datada de 1697, que retrata as disputas entre médicos e farmacêuticos em torno da legalidade, legitimidade e da habilidade para a realização de diagnósticos de doenças, da prescrição, preparo e venda de medicamentos. Trata-se de uma peça intitulada *Physick lies a bleeding, or, The apothecary turned doctor*, cuja tradução seria: o médico está sangrando, ou, o farmacêutico tornou-se médico (Brown, 1697). Essa peça, escrita por Thomas Brown, escritor britânico que viveu na Inglaterra entre os anos de 1663 e 1704, é uma crítica ao exercício das profissões médica e farmacêutica.

No elenco da peça temos diversos personagens, mas vos apresento aqui, somente: Trueman, um cavalheiro; Dr. John Galen, médico honorável da Sociedade Real de Medicina e Tom Gallypot, um farmacêutico de profissão, mas que exerce a medicina.

A peça se inicia com um diálogo entre Trueman e Galen. Após se saudarem, Galen, que é médico, se queixa à Trueman de que já não ganha tanto dinheiro como ganhava no início do exercício de sua profissão. Que, se seu pai não tivesse deixado bens, ele, Galen, passaria grandes dificuldades. A razão da queixa de Galen é que os farmacêuticos invadiram a província onde exerce seu ofício de médico, e, por conta disso, os farmacêuticos reduziram o número de seus clientes. Galen diz a Trueman: “Quando a doença não é grave o suficiente para exigir a habilidade de um médico, todo boticário ignorante assume a cura e finge saber mais do que o médico mais erudito de todos nós” (Brown, 1697, p. 11, tradução nossa).

Ao escutar a queixa de Galen, Trueman, indaga: “O que então você faria para restabelecer a saúde das pessoas, faria como os farmacêuticos? Você faria alguma coisa?” (Brown, 1697, p. 11, tradução nossa), e Galen, responde:

Por todos os meios, sim. Eu os deixaria fazer sua parte em sua própria esfera, e dentro de seus próprios limites ou fronteiras. Pois quando os homens não têm autoridade legal para agir, essa ação pode ser denominada condenável, isto é, uma ação que pode ser justamente condenada por homens razoáveis. É sabido que os boticários não têm permissão legal para fazer o que fazem com frequência, e consequentemente podem ser justamente condenados por fazermos tal ação. De modo que se o paciente morre sob as mãos de tal pessoa, a lei o julga como um empírico ousado; e todos os homens de razão considerariam o paciente um tolo, especialmente se ele é capaz de pagar (Brown, 1697, p. 11, tradução nossa).

Segundo Galen, os farmacêuticos se aproveitam da ignorância das pessoas e exercem indevidamente a medicina. Os boticários fingem ser médicos, eles dizem conhecer a doença como os médicos, são mentirosos e por conta disso colocam a vida das pessoas sob perigo de morte. Somente os tolos pagam consultas aos boticários e eles, os boticários, fazem o que fazem porque não existe um Conselho, uma instituição que os regule, que delimita as fronteiras para o exercício de suas ações. Essa é a interpretação que Galen faz do exercício farmacêutico naqueles dias.

Acontece que esse diálogo, entre Trueman e Galen, está acontecendo dentro de um Dispensário, um espaço instituído pela Coroa britânica para a prestação de assistência médica e farmacêutica à população londrina, que sofria pela carência de assistência à saúde durante uma das pestes que avassalou Londres (Garth, 1699). A razão pela qual Trueman indaga a Galen, se ele cuidaria das pessoas, do povo, é que o médico Galen, como a maioria dos médicos londrinos naquele período, não presta assistência à população em geral, porque ela é constituída em sua maioria por pobres, por pessoas que não podem pagar uma consulta médica.

Pois bem, no meio da conversa entre Trueman e Galen entra Tom Gallypot, um farmacêutico de profissão que exerce a medicina. Gallypot vem da casa de Trueman, ele tinha ido visitar a esposa de Trueman que se queixava de câimbras, mas que segundo Gallypot, tratava-se na realidade de varíola e para ela, ele, Gallypot, prescreveu-lhe três medicamentos e algumas recomendações. Temos aqui, o farmacêutico consultando, prescrevendo medicamentos e comercializando seus produtos. A esposa de Trueman chamou Gallypot, que não é médico de profissão, mas um farmacêutico, um farmacêutico que exercia a medicina. E ele foi chamado porque ela encontrou maiores vantagens financeiras no atendimento de Gallypot.

Trueman, ao saber pela boca de Gallypot que sua esposa tinha solicitado seus serviços, indaga-o: "Diga-me quanto tudo isso vai custar?" (Brown, 1697, p. 12, tradução nossa), e Gallypot apresenta o valor de cada item, separadamente, e no final diz a Trueman: "Minha taxa é aquela que o senhor quiser. A conta inteira é apenas dezoito xelins*" (Brown, 1697, p. 13, tradução nossa). Eis, portanto, a vantagem que a esposa obteve em consultar-se com Gallypot em vez de consultar-se com Galen: uma vantagem financeira, já que nesse período o valor de uma consulta médica variava entre 10 xelins e 1 libra esterlina (Cook, 1986), e os médicos não preparavam e nem vendiam medicamentos.

*Na época equivalia a 1/20 de libras esterlinas

Ocorre, entretanto, que Trueman põe em questão a necessidade da sua esposa usar os medicamentos que Gallypot prescreveu. Mas, seu questionamento está associado a sua vontade de economizar. Ele, Trueman, rebate. "Mas eu queria que você tivesse chamado um médico, talvez ele a tivesse aconselhado a não tomar nada, pelo menos por enquanto, então eu teria economizado 13 xelins" (Brown, 1697, p. 13). Portanto, sem medicamentos, a consulta com o médico seria 5 xelins. Medicamentos custavam bastante. E Gallypot expõe à Trueman sua prática, ele diz como é seu proceder: "Chamar um médico; nunca fazemos isso, pelo menos muito raramente, até que tenhamos feito tudo o que podemos com os pacientes. E quando não sabemos o que fazer com eles, então chamamos um médico (Brown, 1697, p. 13, tradução nossa).

O que encontramos na fala de Trueman são as seguintes indagações: "os medicamentos prescritos, preparados e vendidos pelo farmacêutico, seriam todos necessários?", "a consulta com um médico resultaria numa redução de custos?". O médico, segundo Gallypot, só entraria no jogo do diagnóstico e da cura, quando o farmacêutico não conseguir vencer a doença. O farmacêutico, raramente, convoca um médico para solucionarem juntos a doença do paciente. Médicos e farmacêuticos não trabalham conjuntamente, justamente porque cada um cobra taxas diferentes e eles não fazem a mesma coisa, não são absolutamente iguais, somente algumas práticas se assemelham e os médicos, eles, não sabem preparar medicamentos, e nem comercializam.

Ora, diante da resposta de Gallypot à Trueman, Galen, que está no Dispensário, escutando a conversa entre Gallypot e Trueman, insere-se no diálogo, exclamando e indagando à Gallypot. Na peça, vê-se uma disputa entre um médico e um farmacêutico, em um lugar que no século XVII, não era exclusivo do farmacêutico e nem do médico. Um lugar que era ocupado por duas profissões, que já eram sabidamente distintas, reconhecidas como oponentes pela sociedade inglesa, duelavam, e por isso a peça teatral de Thomas Brown aborda essa questão. Ao escutar a resposta de Gallypot à Trueman, Galen "elogia", de modo sarcástico, à Gallypot:

Muito bem confessado, Sr. Gallypot, acredito que o Sr. nunca falou algo mais verdadeiro em toda a sua vida. Estou feliz em ouvir sua confissão ao Sr. Trueman; e lamento muito que o Estado não lide adequadamente com suas práticas irrationais. Vejo que você tem impudência suficiente para exigir, também uma taxa, mas me pergunto por que você deveria fazer isso, justamente na minha cara (Brown, 1697, p. 13, tradução nossa).

Galen acusa o Estado e os farmacêuticos. Ele acusa, primeiramente, o Estado de displicência e de negligência, por permitir que farmacêuticos façam aquilo que compete aos médicos fazerem. O Estado está negligenciando sua tarefa de proteger as pessoas. E os farmacêuticos – essa é a segunda acusação – eles cometem práticas irrationais, pois são práticas desprovidas de um conhecimento médico, próprio da medicina.

Galen classifica como irrationais as práticas farmacêuticas de Gallypot, na medida em que este, sendo farmacêutico, diagnostica, prescreve, prepara e comercializa medicamentos para os pacientes. A irracionalidade farmacêutica, segundo Galen, não é pelo preparo e comércio de medicamentos, e sim, pela prática do diagnóstico e prescrição. E o Estado, por não regular essas práticas, não lida adequadamente com o farmacêutico, que tem a "cara de pau", mesmo diante de um médico, de cobrar taxas pelo exercício de uma prática que ele, o farmacêutico, não tem amplo conhecimento. O Estado, segundo Galen é omisso.

Estamos diante de uma disputa. Galen, queixa-se de que se encontra sem dinheiro. E por que ele se encontra sem dinheiro? Porque os farmacêuticos estão exercendo práticas que são da medicina e, como consequência, estão prejudicando os lucros dos médicos. Os farmacêuticos se tornaram concorrentes comerciais dos médicos, e vice-versa. Os farmacêuticos estão ganhando mais do que os médicos porque tem mais clientes, justamente porque os médicos cobram mais caros por suas consultas. Além do mais, os farmacêuticos além de cobrarem menos do que os médicos, sabem preparar medicamentos, algo que os médicos naquele momento já não sabiam mais fazer. A disputa é pelo lucro. Gallypot, diante da indignação de Galen, simplesmente diz: "Realmente, Doutor, não me importei com você. No entanto, espero receber o que os cavalheiros devem me dar" (Brown, 1697, p. 13, tradução nossa), ou seja, eu estou aqui para receber o que me devem.

Em 1670, em meio a crises e conflitos, o Colegiado de Médicos resolveu fundar e administrar a primeira Clínica Pública em Londres, sob o nome de Dispensário. É este o Dispensário que aparece nos poemas de Sir Samuel Garth (Garth, 1699) e na peça teatral de Thomas Brown. A intenção do Colegiado era de que o serviço fosse executado por boticários e cirurgiões sob o comando do Colegiado de Médicos. Propõe-se o estabelecimento de um Dispensário administrado por um médico com auxiliares farmacêuticos. A ideia era que a faculdade de medicina nomeasse para esse Dispensário, um ou dois médicos recém-graduados para assumissem a tarefa das prescrições, empregando para isso uma farmacopeia básica, e que contassem com dois ou três farmacêuticos para prepararem tais prescrições a baixo custo. O Dispensário era um espaço dedicado aos mais pobres, onde se realizavam consultas médicas e se disponibilizavam medicamentos (Barrett, 1905).

A farmacopeia nesse período consistia de um livro que continham fórmulas individuais para medicamentos. Nela podiam ser encontradas os modos de preparação de produtos, sua composição e valores. Segundo Dunlop e Denston (1958), na Inglaterra, a importância de garantir a pureza dos medicamentos foi oficialmente reconhecida já em 1518. Naquele ano, a Carta-Patente constituindo o Colégio de Médicos concedida por Henrique VIII previa a eleição de quatro pessoas nomeadas pelo Colégio para ter a supervisão e exame minucioso de todo tipo de remédio e sua prescrição por médicos que atuam em um raio de sete milhas da cidade de Londres. Uma lei subsequente de 1540 deu a essas pessoas o poder de entrarem nas instalações de todos os boticários e de destruir quaisquer medicamentos defeituosos ali encontrados. A primeira Farmacopeia de Londres, dedicada a Jaime I, foi publicada pelo *Royal College of Physicians* em 1618, um século após sua fundação. Incluía nada menos que 1.028 drogas e 932 compostos, muitas vezes de caráter bizarro e até revoltante. Edições subsequentes apareceram regularmente, sendo a décima e última Farmacopeia de Londres publicada em 1851. Desde o início, o livro tinha fisionomia autoritária e procedimentos foram autorizados contra os medicamentos de manipulação em qualquer outra forma que não ali prescrita.

É importante mencionar que a Inglaterra, nesse período, encontra-se em pleno mercantilismo, ou seja, médicos e boticários encontram-se dentro de um sistema de soberania que buscava assegurar o desenvolvimento econômico por intermédio do comércio.

Nos Dispensários, sob a supervisão de médicos, farmacêuticos preparavam medicamentos e distribuíam aos pobres a um valor mínimo. Ocorreu, entretanto, que com os Dispensários, observou-se uma queda drástica na renda dos boticários, e se estabeleceu um cenário de ruptura definitiva entre a medicina e a farmácia, uma ruptura motivada pela busca de lucro, repleta de acusações, de enunciados de desqualificação por parte de ambos os grupos. Uma disputa pela exclusividade para intervir sobre o corpo, pela exclusividade em prescrever e em produzir medicamentos. Uma disputa que levou em consideração habilidades técnicas e conhecimento. Uma disputa e uma ruptura apoiada em um poder soberano e em um poder disciplinar que estava emergindo, um poder de regular as práticas e de estabelecer procedimentos. Estamos diante de relações de força, mediadas pelo capitalismo. Médicos e boticários, foram, ambos, capitalizados. Parafraseando Michel Foucault, médicos e farmacêuticos foram os primeiros indivíduos a serem normalizados na Inglaterra (Foucault, 1979).

A regulação das práticas médicas e farmacêuticas pelos poderes soberano e disciplinar

O que é preciso, igualmente, reconhecer, é que presenciamos sobre um corpo individual, mas, também, um corpo populacional, o registro de numerosas disputas. Temos um corpo que “quer” receber essa intervenção curativa, mas o que possibilita o acesso a essas intervenções é a disponibilidade de recursos financeiros. Estamos num sistema de trocas. Não existe gratuidade ao acesso às práticas médicas e farmacêuticas. A disputa entre médicos e farmacêuticos é pelo acesso ao lucro. Temos um corpo se integrando a um sistema econômico por intermédio dos interesses comerciais da medicina e da farmácia.

A perspectiva médica acerca dos farmacêuticos no século XVII é a de que os farmacêuticos são servos da medicina e comerciantes de medicamentos, a de que farmacêuticos não possuem um saber legítimo para fazerem o que estão fazendo, de que estes, são, tão somente, distribuidores de medicamentos, de que só buscam o lucro. Ocorre, entretanto, que os conflitos entre médicos e farmacêuticos existiam antes da criação dos Dispensários. Na realidade, quando o colegiado de médicos fora criado em 1518, ele recebeu da Coroa a tarefa de examinar a qualidade dos medicamentos produzidos e vendidos por farmacêuticos (Clark, 1965). Uma autoridade que foi ampliada em 1540, quando o Colegiado recebeu o direito de nomear médicos que teriam plena jurisdição para entrar na casa ou casas de todo e qualquer boticário para pesquisar, visualizar e ver artigos de boticário, drogas e produtos de qualquer origem e caso julgassem impróprias as preparações, os guardas reais que os acompanhavam receberiam um comando para confiscar e destruir qualquer medicamento. A medicina exercia no século XVI, na Inglaterra, um poder de vigilância sobre a prática farmacêutica (Griffin, 2004).

Considerados pelos médicos como meros comerciantes de medicamentos, os boticários assistiram com a criação do Colégio Real de Boticários a elevação de seu poder econômico e político. Um poder, entretanto, que encontrava um embate, um obstáculo à sua expansão. O obstáculo era que, embora a autorização elevasse o status econômico dos farmacêuticos, suas atividades permaneciam subordinadas ao Colegiado de Médicos e tal assujeitamento da prática dos boticários ao poder médico durou quase cerca de 100 anos, quando em 6 dezembro de 1617, os boticários conseguiram a autorização da Coroa para fundarem a Sociedade Real de Boticários, alegando que inaptos e pessoas de má-fé estavam fabricando e comercializando produtos de modo indevido (Hunting, 2004).

A Sociedade de Boticários apareceu na Inglaterra sob o reinado de Jaime VI da Escócia e I da Inglaterra como resultado de um apelo, como uma demanda para produzir e comercializar produtos terapêuticos sob as justificativas da existência de práticas desqualificadas, ameaçadoras da segurança das pessoas. Os farmacêuticos, não diferentemente dos médicos, fizeram acusações, buscaram e conseguiram desqualificar práticas que ameaçaram seus interesses. Estamos num campo de forças, onde médicos e farmacêuticos (boticários) buscam a expansão de suas práticas, de conquistas, particularmente no que se refere à autorização (legalidade) para intervirem sobre a saúde da população.

População, segurança e medicamentos

Tivemos, portanto, entre os séculos XVI e XVII na Inglaterra, um número escasso de médicos para atender a saúde da população. Na realidade, as universidades formavam médicos para atender a um público economicamente favorecido. É justamente pela escassez de médicos, que durante as epidemias, vai ser possível a proliferação de praticantes sem legitimação de instituições de ensino, os considerados inaptos, que ameaçam os interesses econômicos dos poucos médicos. Foi para a proteção dos interesses financeiros dos médicos que fora criada a Sociedade Real de Medicina de Londres. Dessa maneira, a escolarização e a formação acadêmica aparecem não simplesmente como uma necessidade de proteção de um corpo populacional dos efeitos de práticas inaptas, mas como uma vontade de controlar, de regular uma atividade que ameaça interesses econômicos.

Com o decreto de Henrique VIII, o médico recebeu a autorização para o exercício exclusivo da medicina. Acontece que quem concedia anteriormente essa autorização, essa licença para o exercício da medicina, era o poder eclesiástico, era a Igreja (Há uma carta do Rei Henrique VIII de 1511 que concedia à Igreja tal tarefa, mas em 1518 ela foi revogada). E essa atribuição monárquica se deslocará gradativamente para as faculdades de medicina e para um Colegiado Médico (Holloway, 1966).

O processo de industrialização na Inglaterra no século XVII, estabelecia a submissão do farmacêutico ao capitalismo em forte implantação e em desenvolvimento, de modo que a fabricação de medicamentos e sua disponibilização à sociedade reforçava ainda mais o domínio do sistema financeiro sobre as práticas farmacêuticas. O medicamento possibilitou o estabelecimento de diversas relações entre indivíduos, e passou a ser concebido dentro dessas relações. Trata-se de um período em que apareceu uma racionalidade política suficiente para configurar as racionalidades farmacoterapêuticas emergentes. É possível afirmarmos que a emergência das racionalidades farmacoterapêuticas só foi possível com o processo de industrialização. A passagem da manufatura dos medicamentos à sua industrialização coincide com estabelecimento do capitalismo.

A subordinação da farmácia ao Estado, essa medicalização da farmácia, é anterior ao século XIX, ela é datada do século XVII (Barrett, 1905). É importante que se diga que o assujeitamento da farmácia à medicina, se deu por conta de uma relação de força, de poder, de saberes. Um exemplo disso foi a função imposta ao colegiado médico desde o século XVII de preparar a Farmacopeia de Londres. A primeira edição é datada de 1618, e desde aquele ano até 1851, por decisão da realeza, seu uso era obrigatório em toda a Inglaterra e País de Gales (Urdang, 1942; Dunlop; Denston, 1958).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A política de segurança já existente no século XVII tornou possível o estabelecimento de uma série de medidas, de práticas de vigilância, que permitiram o reconhecimento de quem adoeceu, e por outro lado, caso adoeça, que medidas de tratamento deveriam ser adotadas, que tipos de tratamentos deveriam ser prescritos, como seriam produzidos e como seriam disponibilizados. Essa política de segurança se ocupou de estabelecer um corpo de profissionais com habilidades para o exercício dessa prática de governo. Portanto, a medicina e a farmácia apareceram dentro de uma política que se ocupou da institucionalização de práticas de ensino, de formação de uma mão de obra qualificada, para o monitoramento da produção de insumos com propriedades curativas, e da disponibilização de tudo isso à sociedade.

De maneira geral, a questão que se colocou para o Estado, foi a de saber como determinadas condições podem afetar o estado de saúde da população e justificar o seu investimento econômico. A doença e seu tratamento foram inseridos num cálculo de custo. Entre o binarismo saúde e doença, se fixou uma média considerada ótima, e depois, foram estabelecidos os limites do aceitável, além dos quais os parâmetros clínicos e econômicos não deveriam ser ultrapassados. Ocorreu também que se fixaram, junto com os instrumentos estatísticos, os tratamentos aceitáveis, recomendados, além dos quais, os que manejam as doenças não devem ir.

Na realidade, quando se procura normalizar um corpo, quando se procura curar um doente, procura-se curá-lo em função dos riscos do contágio, do agravamento de sua morbidade, dos custos relacionados aos possíveis desfechos. A doença e seu tratamento foram inseridos dentro de um mecanismo de segurança. Daí, aparecerá toda uma inflação de códigos médicos-jurídicos para fazer esse sistema de segurança funcionar. Para fazer essa segurança médica, e para essa polícia médica funcionar será necessário apelar para toda uma diversidade de técnicas de diagnósticos, de classificação das morbidades, das anomalias, das escolhas de tratamentos. É nesse cenário que aparecem os manuais, as farmacopéias. Enfim, nós veremos as disciplinas sendo associadas às técnicas de segurança. Estamos em um período em que a doença se torna um problema epidemiológico e é justamente nesse momento que emergem tecnologias de segurança, como os medicamentos, que podem afetar o destino biológico da espécie humana.

Portanto, a insurreição da prática farmacêutica, o desalojamento do saber do boticário do saber médico se deu justamente num momento de vulnerabilidade política, e portanto econômica do poder médico, de um poder médico ancorado num poder de soberania, num determinado sistema de governo. Mas esse desassujeitamento, essa insubordinação se dá mediante diversas disputas. O desassujeitamento não se dá na paz, numa concórdia, ele se dá dentro de um conflito. Foi em meio a um litígio entre médicos e boticários, que assistimos a inserção do medicamento como uma tecnologia modificadora do destino da espécie humana. Uma vez que nem todos tem acesso a médicos, uma vez que nem todos podem pagar por uma consulta médica, uma vez que nem todos podem pagar pelos medicamentos prescritos (seja por médicos ou farmacêuticos), então, o acesso a medicamentos é que estabelecerá quem morre e quem vive. É esse poder sobre a vida dos indivíduos, sobre a vida da população que poderíamos denominar de farmacopoder. E é justamente a regulamentação das práticas de prescrição e preparação de medicamentos, bem como o estabelecimento de uma política de fomento à produção e disponibilização desses medicamentos, compreendendo seus efeitos é que denominaríamos de farmacobiopolítica.

No Editorial da presente edição (pp. 105-108), apresentamos uma breve abordagem sobre a legalidade da prescrição pelo farmacêutico no Brasil, na atualidade. Com as considerações aqui apresentadas, nossa expectativa é que as discussões em torno dessa temática não se encerrem, sem a garantia de benefícios. Resta-nos esperar para saber que benefícios e, quem de fato, será mais beneficiado.

Referências

- BARRETT, C. R. B. **The History of the Society of Apothecaries of London**. London: E. Stock, 1905.
- BROWN, T. **Physick Lies a Bleeding; or, the Apothecary Turned Doctor**: A Comedy Acted Every Day in Most Apothecaries Shops in London: And More Especially to Be Seen by, Those Who Are Willing to Be Cheated, the First of April, Every Year: Absolutely Necessary for All Persons That Are Sick, or May Be Sick. College Collection, E. Whitlock, 1697. Wiley Digital Archives: The Royal College of Physicians. Disponível em: <https://quod.lib.umich.edu/e/eebo/A29785.0001.001?rgn=main;view=fulltext>. Acesso em:
- CLARK, G. History of the Royal College of Physicians of London. **British Medical Journal**, [S.I.], v. 1, n. 5427, p. 79-82, 1965. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5427.79>. Disponível em: <https://www.bmjjournals.org/content/1/5427/79>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- COOK, H. J. **The decline of the old medical regime in Stuart London**. Cornell University Press: Ithaca, 1986.
- DUNLOP, D. M.; DENSTON, T. C. The history and development of the British Pharmacopoeia. **British Medical Journal**, [S.I.], v. 2, n. 5107, p. 1250-1252, 22 nov. 1958. DOI: [10.1136/bmj.2.5107.1250](https://doi.org/10.1136/bmj.2.5107.1250). Disponível em: <https://www.bmjjournals.org/content/2/5107/1250>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- FOUCAULT, M. **Microfísica do poder**. Rio de Janeiro: Edições Graal, 1979.
- GARTH, S. **The Dispensary. A poem in six canto's**. London: John Nutt, 1699. Disponível em: https://ia601801.us.archive.org/20/items/3121603/the%20dispensary_1699.pdf. Acesso em: 4 Nov. 2024.
- GRiffin, J. P. Venetian treacle and the foundation of medicines regulation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.I.], v. 58, n. 3, p.317–325, 04 jun. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02147.x>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2004.02147.x>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- HOLLOWAY S. W. The Apothecaries Act, 1815: a reinterpretation. **Medical History**, [S.I.], v. 10, n. 2, p. 107–129, 1966. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0025727300010917>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/medical-history/article/apothecaries-act-1815-a-reinterpretation/FA8607130E9A517C1D69BBCE3EA5F8A2>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- HUNTING, P. The Worshipful Society of Apothecaries of London. **Postgraduate Medical Journal**, [S.I.], v. 80, n. 939, p. 41-44, 03 fev. 2004. DOI: [10.1136/pmj.2003.015933](https://doi.org/10.1136/pmj.2003.015933). Disponível em: <https://academic.oup.com/pmj/article/80/939/41/7033820?login=false>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- URDANG, G. The mystery about the first English (London) Pharmacopoeia (1618). **Bulletin of the History of Medicine**, [S.I.], v. 12, n. 2, p. 304–313, 1942. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/44446271>. Acesso em: 26 nov. 2024.

Quebra-pedra (*Phyllanthus amarus* Schumch. & Thonn.): potencial terapêutico

Ana Raquel Araujo da Silva

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Campus Maranguape - Ceará

<https://orcid.org/0000-0001-6704-1489>

E-mail: raquel.araujo@ifce.edu.br

Marcia Maria Mendes Marques

Curso de Ciências Biológicas - Universidade Federal do Piauí

<https://orcid.org/0000-0001-7661-2570>

Mirele da Silveira Vasconcelos

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Campus Maranguape - Ceará

<https://orcid.org/0000-0002-7648-6989>

RESUMO

Phyllanthus amarus, popularmente conhecida como quebra-pedra, é utilizado tradicionalmente em vários problemas de saúde, como por exemplo, diarreia, disenteria, hidropsia, icterícia, febres intermitentes, distúrbios urinogenitais, sarna, inchaço no fígado e ferimentos. Foi realizado um levantamento a partir de estudos disponíveis nas bases de dados: Lilacs, Medline e Scielo. A análise dos artigos revelou que as propriedades terapêuticas do quebra-pedra incluem ações antimicrobianas, antioxidantes, anticancerígenas, bem como anti-inflamatória.

Palavras-chave: *Phyllanthus*; Medicina tradicional; Plantas medicinais

ABSTRACT

Phyllanthus amarus, popularly known as quebra-pedra, is traditionally used for various health problems, such as diarrhea, dysentery, dropsy, jaundice, intermittent fevers, urinogenital disorders, scabies, liver swelling and injuries. A survey was carried out based on studies available in the Lilacs, Medline and Scielo databases. Analysis of the articles revealed that the therapeutic properties of stonebreaker include antimicrobial, antioxidant, anticancer, as well as anti-inflammatory actions.

Keywords: *Phyllanthus*; Traditional medicine; Medicinal Plants.

INTRODUÇÃO

Os vegetais representam as maiores fontes de substâncias ativas que podem ser utilizadas na terapêutica, devido à grande diversidade estrutural de metabólitos produzidos e, talvez, por serem a fonte mais antiga de medicamentos para o homem (Brandão *et al.*, 2010).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população de países em desenvolvimento utiliza práticas tradicionais na Atenção Primária à Saúde (APS) e, desse total, 85% faz uso de plantas medicinais. No Brasil, apesar da baixa prevalência de 4,5% em uso de medicinas alternativas, conforme levantamento epidemiológico de 2020 realizado em parceria entre o Ministério da Saúde (MS) e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a fitoterapia lidera esse cenário. Estima-se que 82% dos brasileiros utilizem produtos à base de plantas medicinais para cuidar da saúde (Monteiro; Pessoa, 2022). O uso de plantas medicinais para fins terapêuticos vem ganhando espaço a cada ano, principalmente devido à fácil obtenção das plantas, à tradição do seu uso e aos efeitos negativos associados a medicamentos alopáticos.

Nos últimos anos, muitos avanços foram feitos com a formulação e implementação de políticas públicas, programas e legislações voltadas para a valorização das plantas medicinais e seus derivados. A regulamentação do uso dessas plantas para fins medicinais ganhou impulso com a aprovação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) em 2006, e, em 2008, com o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Esses três documentos legais são importantes para a introdução do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2008).

A Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Renisus) foi criada em 2009 e apresenta 71 plantas medicinais com potencial empregabilidade no SUS. A finalidade da lista é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso pela população, com segurança e eficácia para o tratamento de determinadas doenças (Brasil, 2009).

Phyllanthus amarus (Figura 1), conhecida popularmente como quebra-pedra, foi incluída pelo Ministério da Saúde na relação de plantas medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde do Brasil, na última lista elaborada pelo órgão (Brasil, 2009), enquanto, a *P. niruri* e a *P. tenellus*, já foram monografadas pela Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2019). A Farmacopeia é o Código Oficial Farmacêutico estabelecido por e para o país onde se estabelece os requisitos de qualidade dos produtos farmacêuticos – esses requisitos incluem todos os componentes empregados na fabricação dos mesmos (Brasil, 2016).

Outro programa relacionado à produção de medicamentos fitoterápicos é o Programa Farmácia Viva. A Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010, institui a Farmácia Viva no âmbito do SUS, sob gestão estadual, municipal ou do Distrito Federal. O modelo Farmácia Viva surgiu com um projeto da Universidade Federal do Ceará (UFC), por iniciativa do professor Dr. Francisco José de Abreu Matos, que buscou promover a assistência farmacêutica social à população, tendo como base as recomendações da OMS e voltando-se principalmente para os cuidados básicos em saúde, utilizando plantas locais como alternativa terapêutica. O Programa Farmácia Viva foi criado como uma forma de devolver à comunidade o conhecimento sobre as plantas medicinais, promovendo o ensinamento sobre seu uso correto (Furtado; Campos; Almeida; Cavalcanti, 2022).



Figura 1 - Quebra-pedra (*Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn.)

Fonte: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phyllanthus_amarus_\(Carry_Me_Seed\)_W3_IMG_3851.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phyllanthus_amarus_(Carry_Me_Seed)_W3_IMG_3851.jpg). Crédito: "Phyllanthus amarus (Carry Me Seed) W3 IMG 3851" by J.M.Garg is licensed under CC BY 3.0. Acesso em: 4 Dez. 2024

Dentre as espécies vegetais que constam na Renisus, temos espécies do gênero *Phyllanthus*, como *P. amarus*, *P. niruri*, *P. tenellus* e *P. urinaria*. Assim, o presente estudo é uma revisão bibliográfica sobre a espécie *Phyllanthus amarus*, popularmente conhecida como quebra-pedra, objetivando demonstrar suas propriedades terapêuticas, promovendo assim, subsídios que visem à promoção do uso racional dessa planta.

METODOLOGIA

O presente trabalho consistiu em uma breve revisão da literatura, na qual foi realizada uma busca por artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os artigos utilizados foram obtidos das bases de dados: Lilacs, Medline e Scielo. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: "Phyllanthus amarus", "compostos fitoquímicos" e "etnobotânica" e "etnofarmacologia", e suas combinações na língua portuguesa e inglesa.

Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: que obedecesse ao recorte temporal dos últimos quinze anos, publicações que apresentassem textos completos e gratuitos, e publicações que abordassem as características botânicas e químicas, bem como o potencial terapêutico de *P. amarus*. Alguns artigos de revisão foram incluídos na amostra. Foram excluídos artigos duplicados. A amostra final dos artigos foi constituída, de modo aleatório pelos autores, e se constituiu de 32 (trinta e dois) trabalhos relacionados à *Phyllanthus amarus*. No Quadro 1 temos os artigos selecionados que avaliam o potencial terapêutico da espécie *Phyllanthus amarus*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A espécie *Phyllanthus amarus* Schumc.h & Thonn.

Phyllanthus, do grego *phyllon* (folha) e *anthos* (flor), em alusão às flores produzidas em ramos que se assemelham a folhas compostas, é o principal representante da família *Phyllanthaceae*, sendo o maior e mais diversificado gênero dessa família com representantes comumente utilizados na medicina popular.

Phyllanthus possuem 107 espécies, e 99 espécies de acordo com a Lista de espécies da flora do Brasil, com ocorrência em todos os tipos de vegetação, das quais um quarto são encontradas, principalmente nos campos rupestres, cerrados e caatingas. As espécies são conhecidas popularmente como quebra-pedra, arrebenta-pedra ou erva-pombinha, entre elas *P. niruri* L., *P. tenellus* Roxb. Müll. Arg. e *P. amarus* Schum. & Thonn.

Phyllanthus amarus é reconhecido como planta monóica, erva ou subarbusto terrestre, entre 7 a 90 centímetros de altura, sem filocládio, ramificação filantoide presente, folhas alternas, elípticas ou oblongas, base simétrica, inflorescências címosas, címulas biflora com uma flor estaminada e outra pistilada, sépalas com ápice cuspidado, estames unidos.

Potencial terapêutico: uso popular e científico

Morais, Dantas, Silva e Magalhães (2005) citaram que os índios Tapebas do Ceará utilizam o chá das folhas de *P. amarus* para combater cálculos renais, sendo utilizado três vezes ao dia, corroborando com Souza e Lorenzi (2012), que afirmam que o gênero *Phyllanthus* é o que apresenta mais espécies com importância econômica, utilizadas na medicina popular em problemas renais.

As espécies de *Phyllanthus* encontradas na literatura com uso medicinal no Brasil, são: *P. niruri* L., *P. tenellus* Roxb., *P. amarus* Schumach. & Thonn., *P. urinaria* L. e *P. orbiculatus* Rich., sempre relacionadas ao sistema urinário humano, destacando-se as três primeiras como as mais citadas nos trabalhos (Oliveira; Araujo; Meireles; Lemos, 2016; David; Pasa, 2017; Boscolo; Galvão, 2019; Mesquita; Cruz; leal; Sousa, 2020; Alves; Soares; Freitas, 2021).

P. amarus é usado tradicionalmente em vários problemas de saúde, como por exemplo, diarreia, disenteria, hidropisia, ictericia, febres intermitentes, distúrbios urinogenitais, sarna, inchaço no fígado e ferimentos. Além disso, a espécie é usada no tratamento de problemas renais, distúrbios na bexiga, dor, gonorreia, diabetes e disenteria crônica. Em uso tópico e utilizado em vários problemas de pele que vão desde feridas, coceira, hematomas, sarna, inchaços edematosos, úlceras tuberculosas, micose, lesões com crostas (Sen; Batra, 2013). *P. amarus* pode ser utilizado em enfermidades femininas como leucorreia, menorragia e abscesso mamário (Patel et al., 2011).

As plantas jovens (os brotos) são administradas na forma de infusão para o tratamento da disenteria crônica. O extrato das folhas frescas é indicado para cicatrização de feridas, manchas brancas na pele e ictericia. O extrato aquoso do caule também é usado como cicatrizante de feridas. O extrato total é usado em problemas urinários e inchaço do fígado. O extrato da raiz é usado para curar dores de estômago. A pasta das flores é aplicada externamente como antídoto contra picada de cobra (Dhongade; Chandewar, 2013).

Compostos bioativos

Phyllanthus amarus possui vários fitocompostos como alcaloides, flavonoides, taninos, ligninas, compostos polifenólicos e triterpenóides tetracíclicos (Verma; Sharma; Garg, 2014). Os polifenóis encontrados em espécies de quebra-pedra são de várias classes, tais como ácidos fenólicos e flavonoides, mas principalmente taninos hidrolisáveis - polímeros de ácido gálico glicosilado (Patel et al., 2011). O ácido gálico é considerado marcador químico dos extratos das diferentes espécies do gênero *Phyllanthus* (Anvisa, 2019).

Quadro 1 – Distribuição dos artigos selecionados que avaliam o potencial terapêutico da espécie *Phyllanthus amarus*.

Atividade biológica	Parte da planta	Material de estudo	Referência
Atividade anticancerígena contra o sarcoma induzido por 20-metilcolantreno (20-MC)	Folhas	Extrato aquoso	Rajeshkumar et al., 2002
A atividade antiamnésica e atividade cerebral da enzima colinesterase em camundongos albinos Swiss	Folhas e caule	Extrato aquoso	Joshi e Parle, 2007
Atividade sequestradora de radicais livres do DPPH	Folhas	Extrato Metanolico	Sen e Batra, 2013
A atividade antimicrobiana contra <i>Salmonella typhi</i> , pelo método de difusão em ágar e pelo método de difusão em disco	Folhas	Extratos etanólico e aquoso	Oluwafemi e Debiri, 2008
Atividade antibacteriana contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , espécies de <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> pelo método de difusão em Ágar.	Folhas	Extratos hexano, éter de petróleo, clorofórmio, acetona e metanol	Saranraj e Sivasakthivelan, 2012
Atividade antileptospiral por meio de testes de microdiluição e técnica de diluição em tubo.	Folhas e caule	Extrato hexano, metanol, clorofórmio e água	Chandan, Umesha, Balamurugan, 2012
Atividade anticonvulsivante usando pentilenotetrazol (PTZ) e máximas convulsões induzidas por eletrochoque em ratos albinos suíços.	Folhas e caule	Extrato etanólico e aquoso	Manikkoth et al., 2011
Potencial antidiabético em modelo experimental em que ratos em jejum foram tornados diabéticos por meio de uma única injeção intraperitoneal de 120 mg/kg de monohidratos de aloxano	Folhas e caule	Extratos aquoso e hidroalcoólico	Evi et al., 2011
Atividade analgésica e anti-inflamatória	Folhas	Extrato aquoso	Iranloye et al., 2011
Atividade antifertilidade em camundongos fêmeas	Folhas	Extrato alcoólico	Rao e Alice, 2001
Efeito nefroprotetor e cardioprotetor	Folhas	Extrato metanólico	Obianime e Uchie, 2008
Efeito hepatoprotetor em lesão hepática de ratos induzida por etanol	Folhas	Extrato aquoso	Pramyothin et al., 2006
Propriedades antifúngica, antiviral e anti cancerígenas	Folhas	Extrato aquoso	Umoh; Akpabio; Udo, 2013

Fonte: Autores (2024)

Na Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2019), *Phyllanthus niruri* consiste em partes aéreas secas contendo, no mínimo, 6,5% de taninos totais e 0,15% de ácido gálico, enquanto a droga vegetal de *Phyllanthus tenellus* consiste de partes aéreas secas, contendo, no mínimo, 9,0% de taninos totais e 0,12% de ácido gálico. Segundo Lorenzi e Matos (2008), as plantas medicinais conhecidas popularmente como quebra-pedra, são: *Phyllanthus amarus*, *P. niruri* e *P. tenellus*, que possuem as mesmas utilidades medicinais, empregadas para várias enfermidades no tratamento da litíase renal (pedra nos rins) e, provavelmente, no reumatismo e em outras afecções caracterizadas por taxas elevadas de ácido úrico.

Segundo Pereira *et al.* (2018), *P. amarus* é uma espécie amplamente empregada na medicina popular e referida como portadora de propriedades terapêuticas, com teores de polifenóis totais (32,6-44,1 mg.g⁻¹) elevados e com teor de ácido gálico semelhante a *P. niruri*, conforme dados da Embrapa Agroindústria Tropical. Os mesmos autores citam que as propriedades farmacêuticas atribuídas a *P. amarus* estão associadas à presença de lignanas, triterpenos, alcaloides e polifenóis, entre outros componentes ativos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão apresenta um recorte parcial sobre os conhecimentos disponibilizados da planta *Phyllanthus amarus*. Não foi estabelecida uma pergunta norteadora da condução do processo de coleta dos trabalhos analisados, e os critérios de amostragem limitam a extração dos resultados. Todavia, os artigos examinados apontam a ampla diversidade do uso da *Phyllanthus amarus* na medicina popular, reafirmando que essa planta é uma importante fonte de compostos bioativos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Instituto Federal de Educação (IFCE) campus Maranguape, ao Grupo de Estudo em Plantas Medicinais de Maranguape (GEPMED-MPE) e a Universidade Federal do Piauí pelo incentivo e apoio à escrita deste artigo.

Referências

- ALVES, M. C.; SOARES, J. K. B.; FREITAS, J. C. R. Inovação e Produção Científica Acerca da *Phyllanthus niruri* Linn.: uma análise prospectiva. **Cadernos de Prospecção**, [S. I.], v. 14, n. 1, p. 223, 2021. DOI: 10.9771/cp.v14i1.36248. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/36248>. Acesso em: 5 nov. 2024.
- ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/VOLUME1FB6at2Erratappdfcomcapa.pdf>. Acesso em: 05 Nov. 2024.
- BOSCOLO, O. H.; GALVÃO, M. N. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em duas comunidades da região serrana do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Fitos**, [S.I.], v. 13, n. 3, p. 212-231, 2019. DOI: 10.32712/2446-4775.2019.829. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39983>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásticos derivados de plantas. **Química Nova**, [S.I.], v. 33, n. 6, p. 1359–1369, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600026>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/h8yW6Tn836WYxN4f8FzcRPn/?lang=pt>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, 10 dez. 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960_09_12_2008.html. Acesso em: 5 Nov. 2024.
- BRASIL. MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Agência Saúde: 06 mar. 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf. Acesso em: 5 Nov. 2024.
- BRASIL. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 5 Nov. 2024.
- CHANDAN, S.; UMESHA, S.; BALAMURUGAN, V. Antileptospiral, Antioxidant and DNA damaging properties of *Eclipta alba* and *Phyllanthus amarus*. **Open Access Scientific Reports**, [S.I.], v. 1, n. 4, p. e231, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/scientificreports.231>. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Sharan-Umesh/publication/263855493_Open_Access_Open_Access_Scientific_Reports/links/0a85e53c36466dcc5d000000/Open-Access-Open-Access-Scientific-Reports.pdf. Acesso em: 26 nov. 2024.
- DHONGADE, H.; CHANDEWAR, A. V. Pharmacognostical and Phytochemical studies of *Phyllanthus amarus* leaves. **International Journal of Biomedical and Advance Research**, [S.I.], v. 4, n. 6, p. 382-389, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.7439/ijbar.v4i6.405>. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Pharmacognostical-and-Phytochemical-studies-of-Dhongade-Chandewar/30e2160817162cd305f1f3cb29c76cabd1ee7321>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- DAVID, M.; PASA, M. C. Articulações entre a etnobotânica e os conhecimentos da disciplina ciências da natureza. **REAMEC – Revista Amazônica de Educação em Ciências e Matemática**, [S.I.], v. 5, n. 2, p. 249-264, 2017. DOI: <https://doi.org/10.26571/2318-6674.a2017.v5.n2.p249-264.i5625>. Disponível em: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/reamec/article/view/5625>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- EVI, P. L. et al. Antidiabetic Activity of *Phyllanthus amarus* Schum and Thonn on Alloxan induced diabetes in Male Wistar Rats. **Journal of Applied Sciences**, [S.I.], v. 11, n. 16, p. 2968-2973, 2011. DOI: 10.3923/jas.2011.2968.2973. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=jas.2011.2968.2973>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- FURTADO, M. E. R.; CAMPOS, A. A. O.; ALMEIDA, C. P. B.; CAVALCANTI, A. C. Fluxograma de processos como ferramenta tecnológica para a implantação do programa farmácia viva. **RECISATEC – Revista Científica Saúde e Tecnologia**, [S. I.], v. 2, n. 1, p. e2184, 2022. DOI: <https://doi.org/10.53612/recisatec.v2i1.84>. Disponível em: <https://recisatec.com.br/index.php/recisatec/article/view/84>. Acesso em: 26 nov. 2024.

IRANLOYE, B. O.; OWOYELE, V. B.; KELANI, O. R.; OLALEYE, S. B. Analgesic activity of aqueous leaf extracts of *Phyllanthus amarus*. **African Journal of Medicine and Medical Sciences**, [S.I.], v. 40, n. 1, p. 47–50, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21834261/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

JOSHI, H.; PARLE, M. Pharmacological evidence for antiamnesic potentials of *Phyllanthus amarus* in mice. **African Journal of Biomedical Research**, [S.I.], v. 10, n. 2, p. 165-173, 2007. DOI: 10.4314/ajbr.v10i2.50622. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ajbr/article/view/50622>. Acesso em: 26 nov. 2024.

MANIKKOTH, S.; DEEPA, B.; JOY, A. E.; RAO, S. N. Anticonvulsant activity of *Phyllanthus amarus* in experimental animal models. **International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology**, [S.I.], v. 2, n. 4, p. 144-149, 2011. Disponível em: [https://www.fortunejournals.com/ijabpt/pdf/60022-Madhav%20Manikkoh\[1\].pdf](https://www.fortunejournals.com/ijabpt/pdf/60022-Madhav%20Manikkoh[1].pdf). Acesso em: 26 nov. 2024.

MESQUITA, S. S.; CRUZ, A S.; LEAL, J. B.; SOUSA, R. L. Etnobotânica das plantas medicinais utilizadas nos cuidados com a saúde na comunidade Nossa Senhora do Livramento, Acará, Pará. **Gaia Scientia**, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 142-159, 2020. DOI: <https://doi.org/10.22478/ufpb.1981-1268.2020v14n2.49315> Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/gaia/article/view/49315>. Acesso em: 26 nov. 2024

MONTEIRO, G. B. M.; PESSOA, B. H. S. Semeando saúde: o cultivo de um jardim medicinal na Atenção Básica em Saúde, um relato de experiência. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, [S.I.], v. 17, n. 44, p. 3046, 2022. DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc17\(44\)3046](https://doi.org/10.5712/rbmfc17(44)3046). Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/3046>. Acesso em: 26 nov. 2024.

MORAIS, S. M.; DANTAS, J. D. P.; SILVA, A. R. A.; MAGALHÃES, E. F. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.I.], v. 15, n. 2, p. 169–177, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2005000200017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/Wpsxw3svTMsxMj86nqw7qgn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 5 Nov. 2024.

OBIANIME, A. W.; UCHE, F. I. The phytochemical screening and the effects of methanolic extract of *Phyllanthus amarus* leaf on the biochemical parameters of male guinea pigs. **Journal of Applied Sciences and Environmental Management**, [S.I.], v. 12, n. 4, p. 73-77, 2008. DOI: 10.4314/jasem.v12i4.55222. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/jasem/article/view/55222>. Acesso em: 26 nov. 2024.

OLIVEIRA, I. P.; ARAUJO, M. P.; MEIRELES, V. J. S.; LEMOS, J. R. Conhecimento de plantas medicinais e relação com o ambiente por alunos de duas escolas de ensino fundamental do município de Viçosa do Ceará, Ceará. **Pesquisa em Educação Ambiental**, [S.I.], v. 11, n. 1, p. 81-93, 2016. DOI: <https://doi.org/10.18675/2177-580X.vol11.n1.p81-93>. Disponível em: <https://www.periodicos.rc.biblioteca.unesp.br/index.php/pesquisa/article/view/9371>. Acesso em: 26 nov. 2024.

OLUWAFEMI, F.; DEBIRI, F. Antimicrobial Effect of *Phyllanthus amarus* and *Parquetina nigrescens* on *Salmonella typhi*. **African Journal of Biomedical Research**, [S.I.], v. 11, n. 2, p. 215-219, 2008. DOI: 10.4314/ajbr.v11i2.50712. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ajbr/article/view/50712>. Acesso em: 26 nov. 2024.

PATEL, J. R. et al. *Phyllanthus amarus* Ethnomedicinal uses phytochemistry and pharmacology: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v.138, n. 2, p. 286–313, 2011. DOI: 10.1016/j.jep.2011.09.040. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874111007112?via%3Dihub>. Acesso em: 26 nov. 2024.

PEREIRA, R. C. A et al. **Produção de Biomassa e de Compostos Bioativos em *Phyllanthus amarus* (Schumach. & Thonning) e *Phyllanthus niruri* L. no Estado do Ceará, Brasil**. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2018. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/1091915/1/BPD18010.pdf>. Acesso em: 5 Nov. 2024.

PRAMYOTHIN, P.; SAMOSORN, P.; POUNGSHOMPOO, S.; CHAICHANTIPYUTH, C. The protective of *Phyllanthus emblica* Linn. extract on ethanol induced rat hepatic injury. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v.107, n. 3, p.361-364, 2006. DOI: 10.1016/j.jep.2006.03.035. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037887410600170X?via%3Dihub>. Acesso em: 26 nov. 2024.

RAJESHKUMAR, N. V. et al. Antitumour and anticarcinogenic activity of *Phyllanthus amarus* extract. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 81, n. 1, p. 17-22, 2002. DOI: 10.1016/s0378-8741(01)00419-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874101004196?via%3Dihub>. Acesso em: 26 nov. 2024.

RAO, M. V.; ALICE, K. M. Contraceptive effects of *Phyllanthus amarus* in female mice. **Phytotherapy Research**, [S.I.], v. 15, n. 3, p. 265-267, 2001. DOI: 10.1002/ptr.735. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.735>. Acesso em: 26 nov. 2024.

SARANRAJ, P.; SIVASAKTHIVELAN, P. Screening of Antibacterial Activity of the Medicinal Plant *Phyllanthus amarus* Against Urinary Tract Infection Causing Bacterial Pathogens. **Applied Journal of Hygiene**, [S.I.], v. 1, n. 3, p. 19-24, 2012. DOI: 10.5829/idosi.ajh.2012.1.3.71111. Disponível em: [https://idosi.org/ajh/1\(3\)12/1.pdf](https://idosi.org/ajh/1(3)12/1.pdf). Acesso em: 26 nov. 2024.

SEN, A.; BATRA, A. The study of *in vitro* and *in vivo* antioxidant activity and total phenolic content of *Phyllanthus amarus* Schum Thonn: A medicinally important plant. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, [S.I.], v. 5, n. 3, p. 942-947, 2013.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica Sistemática**: guia ilustrado para identificação das famílias de Fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III. Nova Odessa: Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, 2012.

UMOH, E. D.; AKPABIO, U. D.; UDO, I. E. Phytochemical screening and nutrient analysis of *Phyllanthus amarus*. **Asian Journal of Plant Science and Research**, [S.I.], v. 3, n. 4, p. 116-122, 2013. Disponível em: <https://www.imedpub.com/articles-pdfs/phytochemical-screening-and-nutrient-analysis-of-phyllanthus-amarus.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2024.

VERMA, S; SHARMA, H; GARG, M. *Phyllanthus amarus*: A Review. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, [S.I.], v. 3, n. 2, p. 18-22, 2014. Disponível em: <https://www.phytojournal.com/archives/2014/vol3issue2/PartA/10.1.pdf>. Acesso em: 5 Nov. 2924.

Amburana cearensis (Cumaru): Efeitos Farmacológicos e Toxicidade

Fabiana Pereira Soares

<https://orcid.org/0000-0002-6495-9793>

Professora do Curso de Farmácia da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Contato: e-mail: fabiana@unifor.br

O cumaru (*Amburana cearensis* (Allemão) A. C. Smith, Fabaceae) (Figura 1), também denominado imburana, imburana-de-cheiro, cerejeira, é uma árvore de até 20 m de altura, com tronco de casca espessa, com manchas vermelho-pardas, amareladas e esverdeadas, e frutos contendo uma semente alada. Ocorre no nordeste e sudoeste brasileiro, sendo empregada na carpintaria e para finalidades farmacêuticas (Lorenzi; Matos, 2008). Está presente na Relação Estadual de Plantas Medicinais (REPLAME) pela Portaria SESA nº 275/2012 (Ceará, 2012), todavia, não consta nas publicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como o Memento Fitoterápico, Formulário de Fitoterápicos e monografias da sexta edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2016, 2021, 2023).



Na medicina popular, o decocto das cascas e sementes é utilizado no tratamento de bronquite, asma, gripe e resfriado (Lorenzi; Matos, 2008). O Guia Fitoterápico do município de Fortaleza (Fortaleza, 1998) contém, em seu rol de produtos, o xarope de cumaru, fitoterápico indicado como broncodilatador e expectorante. Revisões bibliográficas (Silveira et al., 2022; Pereira; Silva, 2024) relataram a presença, nas cascas de cumaru, de cumarina, flavonoides, ácidos fenólicos, fenóis glicosilados, derivados fenilpropanoides e triterpenoides, bem como as seguintes atividades farmacológicas *in vitro* e *in vivo*: antimicrobiana, antinociceptiva, antiedemogênica, anti-inflamatória, miorelaxante e antioxidante.

Figura 1 - Cumaru (*Amburana cearensis*)
Fonte: Autora (19/09/2024)

Levantamento realizado nas bases de dados da Ebsco, Scielo, Science Direct, Scholar e Capes, no período entre janeiro de 2000 a setembro de 2024, sobre efeitos adversos, toxicidade e propriedades farmacológicas das cascas de *A. cearensis*, após avaliação de títulos e resumos, resultou em 12 trabalhos, sendo a metade de revisões bibliográficas.

Carvalho *et al.* (2012) realizaram estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do xarope de cumaru como terapia complementar na asma persistente leve. Os resultados mostraram que no grupo cumaru, a proporção de pacientes que apresentaram melhora global dos sintomas de asma foi significativamente maior (61,90%) do que no grupo placebo (9,52%). Eventos adversos foram relatados por três pacientes (14,29%) no grupo cumaru e três pacientes (14,29%) no grupo placebo, sendo considerados não graves e leves.

Soares *et al.* (2007) realizaram estudo toxicológico clínico que investigou a administração de 20 mL de xarope de cumaru duas vezes ao dia, durante 28 dias, em 24 voluntários saudáveis do sexo masculino. O fitoterápico foi bem tolerado pelos voluntários, no entanto, alguns eventos adversos foram relatados e relacionados ao medicamento, como tontura (dois voluntários) e náusea (um voluntário). Variações em exames laboratoriais, incluindo hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, sódio, bilirrubina e ureia foram observadas, porém dentro dos limites normais estabelecidos para cada parâmetro, e todas essas alterações laboratoriais retornaram aos níveis normais durante ou após o estudo, não mostrando nenhuma evidência de sinais tóxicos nos vários órgãos e sistemas estudados.

Leal *et al.* (2003) demonstraram que o extrato hidroalcoólico das cascas de *A. cearensis* na dose de 500 mg/kg por até 50 dias não apresentou teratogenicidade em ratos e apenas alterou os níveis da enzima hepática alanina-aminotransferase entre todos os parâmetros bioquímicos medidos; também reduziu a contagem de neutrófilos em ratos machos e a concentração de creatinina em ratas fêmeas. No geral, estudos indicam que os extratos de *A. cearensis* são atóxicos, apresentando poucos efeitos colaterais (Silva *et al.*, 2020).

O cumaru, juntamente com o guaco (*Mikania glomerata*) e o chambá (*Justicia pectoralis*), formam o trio de plantas cumarínicas da REPLAME-CE. O Formulário Fitoterápico (Brasil, 2021) adverte que o uso contínuo de preparações à base de guaco e chambá não devem, respectivamente, ultrapassar de 15 a 30 dias, podendo repetir o tratamento, se necessário, após intervalo de 5 a 15 dias; não devem ser utilizados em pessoas com distúrbios de coagulação e em caso de tratamento com anticoagulantes, pois as cumarinas podem potencializar esses efeitos e antagonizar a atividade da vitamina K. O Guia Fitoterápico do município de Fortaleza (Fortaleza, 1998) menciona que o xarope de cumaru pode causar hepatotoxicidade e aumentar o tempo de coagulação, principalmente em pacientes com discrasias sanguíneas.

Devido à abundância de compostos cumarínicos na natureza e à alta probabilidade de exposição alimentar, extensas pesquisas foram realizadas sobre seus efeitos toxicológicos. Nos modelos animais testados, a cumarina apresentou-se como uma molécula hepatotóxica e com potencial toxicidade gastrointestinal. Embora a toxicidade humana seja rara, as apresentações clínicas são frequentemente associadas a efeitos hepatotóxicos, e isso em grande parte devido ao metabólito tóxico da cumarina, o-hidroxifenilacetaldeído (o-HPA). O metabolismo da cumarina, que ocorre predominantemente através de enzimas do citocromo P450, é fundamental para compreensão dos casos de toxicidade (Britza *et al.*, 2022).

Com relação ao efeito anticoagulante, trabalhos de revisão descrevem que nem todas as plantas ricas em derivados cumarínicos apresentam este efeito. As condições necessárias para que uma cumarina exerça efeito anticoagulante dependem, essencialmente, da presença de um grupo 4-hidroxina molécula (Pitaro *et al.*, 2022; Suroowan; Abdallah; Mahomodally, 2022). Plantas dessecadas de forma inadequada e contaminadas por fungos podem gerar hemorragias, devido a transformação das cumarinas em dicumarol (Brasil, 2021). Um trabalho realizado por Lei *et al.* (2015) mostrou que um análogo de 7-hidroxicumarina, diferente do derivado 4-hidroxicumarílico, apresentou atividade anticoagulante potente e sem toxicidade hepática e renal significativa, quando comparado à varfarina na mesma dose em ratos Wistar, sendo considerado um agente promissor para avaliação pré-clínica adicional para a prevenção de coagulação sanguínea anormal.

Diante do exposto, as cascas de cumaru possuem um complexo de bioativos, cujos estudos clínicos e não-clínicos realizados com preparações fitoterápicas e extratos revelam que a planta é bem tolerada, com poucos eventos adversos, sendo estes considerados não graves e leves. No entanto, é importante atentar que, para segurança e usufruto do benefício terapêutico, o cumaru deve ser utilizado nas doses e tempo recomendado. E se os sintomas da doença persistirem, ou caso surjam eventos adversos, deve-se suspender seu uso e consultar um farmacêutico ou médico.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopeia Brasileira**. 6.ed. 2023. v. 1. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2.ed. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/seccs/plantas-medicinais-e-fitoterapicos/arquivos/2022/formulario-de-fitoterapicos-da-farmacopeia-brasileira-2a-edicao.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**. 2016. Disponível em: http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/memento_fitoterapico.pdf. Acesso em: 15 jul. 2024.
- BRITZA, S. M. *et al.* Intestinal epithelial damage due to herbal compounds – an in vitro study. **Drug and Chemical Toxicology**, [S.I.], v. 46, n. 2, p. 247-255, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.2021929>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01480545.2021.2021929>. Acesso em: 21 set. 2024.
- CARVALHO, E. M. *et al.* Efficacy and safety of cumaru syrup as complementary therapy in mild persistent asthma: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.I.], v. 48, n. 4, p. 629–637, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502012000400006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/8YQ8qHqJZt9JvkcrYJxgSVy/?lang=en>. Acesso em: 21 set. 2024
- CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado. Portaria SESA n. 275, de 20 de março de 2012. Promulga a Relação Estadual de Plantas Medicinais e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado do Ceará**. 29 mar. 2012. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=239806>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- LEI, L. *et al.* Coumarin derivatives from *Ainsliaea fragrans* and their anticoagulant activity. **Scientific Reports**, [S.I.], v. 28, n. 5, p. 13544, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13544>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep13544>. Acesso em: 21 set. 2024.

FORTALEZA. Secretaria Municipal de Desenvolvimento Social. Coordenadoria de Saúde, Núcleo de Assistência Farmacêutica, Prefeitura Municipal de Fortaleza, Ceará. **Guia Fitoterápico**. 1998.

LEAL, L. K. A. M. et al. Toxicological study of the hydroalcoholic extract from *Amburana cearensis* in rats. **Pharmaceutical Biology**, [S.I.], v. 41, p. 308-314, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1076/phbi.41.4.308.15674>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/phbi.41.4.308.15674>. Acesso em: 21 set. 2024.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais do Brasil**: nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

PEREIRA, D. M.; SILVA, I. J. G. Uma breve revisão sobre a utilização da amburana (*Amburana cearensis*) como planta medicinal. **Revista Principia - Divulgação Científica e Tecnológica do IFPB**, João Pessoa, 2024. Disponível em: <https://periodicos.ifpb.edu.br/index.php/principia/article/view/8143>. Acesso em: 21 set. 2024.

PITARO, M. et al. Coumarin-Induced Hepatotoxicity: A Narrative Review. **Molecules**, [S.I.], v. 27, n. 24, p. 9063, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27249063>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/24/9063>. Acesso em: 21 set. 2024.

SILVA, J. H. C. et al. *Amburana cearensis*: Pharmacological and Neuroprotective Effects of Its Compounds. **Molecules**, [S.I.], v. 25, n. 15, p. 3394, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25153394>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/15/3394>. Acesso em: 21 set. 2024.

SILVEIRA, Z. S. et al. Phytochemistry and Biological Activities of *Amburana cearensis* (Allemão) ACSm. **Molecules**, [S.I.], v. 27, n. 2, p. 505, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27020505>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/2/505>. Acesso em: 21 set. 2024.

SOARES, A. K. A. et al. Clinical toxicology study of a herbal medicine formulation of *Torresea cearensis* in healthy volunteers. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, [S.I.], v. 9, n. 2, p. 55-60, 2007. Disponível em: https://www1.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/Botanica/RBPM-RevistaBrasileiradePlantasMedicinais/artigo5_v9n2_55-60.pdf. Acesso em: 21 set. 2024.

SUROOWAN, S.; ABDALLAH, H. H.; MAHOMODALLY, M. F. Herb-drug interactions and toxicity: Underscoring potential mechanisms and forecasting clinically relevant interactions induced by common phytoconstituents via data mining and computational approaches. **Food and Chemical Toxicology**, [S.I.], v. 156, p. 112432, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112432>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691521004658?via%3Dihub>. Acesso em: 21 set. 2024.

Phármakon no suicídio: uma relação paradoxal

Mahugnon Ulrich Gerardo Agbotan

Farmacêutico, EMS Pharma

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1733-5783>

E-mail: radulrich@gmail.com

RESUMO

A certeza da finitude certamente apavora o ser humano. Seu desejo de permanecer vivo e de viver bem o leva a elaborar ferramentas para sua sobrevivência. Os medicamentos são um exemplo. Porém, diante dos altos e baixos da vida, o Homem pode ser acometido pelo desejo de pôr fim à sua existência, e muitas vezes para tal propósito, utiliza essas tecnologias, fabricadas a princípio, para prolongar a vida. O duplo aspecto da natureza do medicamento, sinaliza uma intrínseca nocividade ou é o emprego que dele fazemos que é condenável? Por que usamos medicamentos para cometer suicídio? Cometer suicídio é moralmente questionável? O presente artigo aborda questões relacionadas ao suicídio e o uso de medicamentos.

Palavras-chave: Saúde mental; Suicídio; Transtornos relacionados a uso de substâncias; Uso off-label; Psicotrópicos

ABSTRACT

The biggest anguish of human beings is the certainty of finitude. His desire to stay alive and live well drives him to design tools for his survival. Pharmaceutical technology and all its outlets is an example of this. However, in the face of the ups and downs of life, he sees himself in the desire to put an end to his existence and very often uses drugs to achieve this, but sometimes the drug also generates suicidal thoughts. Is this double aspect of the drug either bad or is it the use that is made of it that is judgeable? So why use a medicament to commit suicide? Is suicide morally questionable? These are all questions that this article addresses, reflecting on the relationship that exists between suicide and medication.

Keywords: Mental health; Suicide; Substance-related disorders; Off-label use; Drugs psychotropic

INTRODUÇÃO

Em maio de 2022, uma mulher do município de Fortaleza, foi atendida em um hospital de nível terciário de urgência e emergência, o Instituto Dr. José Frota, localizado no município de Fortaleza no Estado do Ceará - Brasil. A paciente estava com quadro clínico de uma tentativa de suicídio. A paciente de 38 anos, fez ingestão intencional de 50 comprimidos de quetiapina 100 mg, em seu local de trabalho, segundo as informações de seus colegas. A quetiapina é um antipsicótico. Não haviam informações claras sobre problemas de transtornos mentais, sobre o tempo de uso do fármaco e nem de como ele foi adquirido. A paciente chegou desacordada com rebaixamento do nível de consciência, via aérea pélvia, pulsos presentes bilaterais; glasgow 7; taquicardia, hipotensão, ausência de edemas ou cianoses, frequência cardíaca 140 bpm, pressão arterial 98/46(64) mmHg, frequência respiratória 28 e nível de saturação 97. Para a reversão do seu estado clínico foi empregado: carvão ativado seriado (doses múltiplas), lavagem gástrica, hidratação intravenosa (fluidos e eletrólitos), oxigênio e tratamento sintomático e de suporte, apoiado por exames complementares. Durante a alta hospitalar, a paciente informou que fazia uso de paroxetina e quetiapina. Embora, a classificação do envenenamento tenha sido considerada grave, com desfecho final positivo (não letal), a paciente foi encaminhada a acompanhamento psiquiátrico, e lhe foi prescrito quetiapina.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), anualmente 800.000 pessoas cometem suicídio, ou seja, a cada 40 segundos uma pessoa se auto-aniquila (World Health Organization, 2022). Dentre os recursos empregados para a obtenção do suicídio, temos os medicamentos. O emprego de elevadas doses de um medicamento, conhecido como auto-intoxicação voluntária, é o método mais utilizado para o suicídio a nível mundial (Naghavi, 2019). Recente análise do sistema de notificação de eventos adversos da Food and Drug Administration (FDA), envolvendo o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2021, localizou 42.103 auto-intoxicações voluntárias, com 17% de fatalidades. Os principais grupos de medicamentos usados foram: antidepressivos, analgésicos e antipsicóticos. A ingestão de múltiplos fármacos foi registrada em mais de 50% das análises, principalmente: analgésicos, psicotrópicos e agentes cardiovasculares. Os fármacos mais frequentemente relatados foram: paracetamol, prometazina, amlodipina, quetiapina e metformina (Furasoli et al., 2023).

Concebido como resultado de um desgosto pela vida ou manifestação da loucura, o suicídio é, desde a Idade Média, pensado como um ato irracional (Minois, 2018). Entretanto, atribuir irracionalidade ao ato suicida é uma prática que merece reflexões e análises. Pensemos, por exemplo, em um estudo realizado na Alemanha envolvendo 155 pacientes que tentaram suicídio com medicamentos (Schwarz et al., 2004). Nesse estudo, os pesquisadores relatam que a maioria dos medicamentos usados (80%), foram prescritos por médicos e que, aproximadamente, metade dos pacientes eram bem informados sobre os medicamentos utilizados.

Se o paracetamol foi o fármaco mais empregado para o ato suicida nos Estados Unidos da América (EUA) (Furasoli *et al.*, 2023), é porque sua principal injúria física, a hepatotoxicidade, foi investigada. Aquele que tenta suicidar-se com medicamentos não desconhece, em absoluto, as propriedades dos fármacos que os compõem. A decisão de se matar com medicamentos é subsidiada pelo suporte informacional. O emprego do paracetamol, como primeira alternativa para a morte voluntária nos EUA, sinaliza que os fármacos são bem investigados para seu emprego. A falência hepática fulminante associada às altas doses do paracetamol, não é de domínio da grande massa populacional. A informação científica disponibilizada fornece àquele que tem vontade em desaparecer, a segurança necessária para o sucesso em seu emprego. É a ambiguidade do *phármakon*. A literatura científica, também é *phármakon*. Aliás, tudo o que está relacionado à substância ativa, é igualmente *phármakon*.

Estima-se que as tentativas de suicídio são quarenta vezes mais frequentes do que os suicídios consumados (Vidal; Gontijo; Lima, 2013). A paciente, cujo caso foi apresentado no início do presente artigo, corrobora as estatísticas que demonstram que mulheres, mais do que os homens, fazem emprego de medicamentos para cometerem suicídio (Campeau; Champagne; McFaull, 2022; Gomes; Souza; Oliveira; Gallassi, 2022). Segundo Gondim *et al.* (2017), o Centro de Atendimento Toxicológico do Instituto Dr. José Frota da cidade de Fortaleza, lugar onde a paciente foi socorrida, recebe predominantemente mulheres com tentativas de suicídios com medicamentos. Homens fazem emprego de métodos mais violentos. No Canadá, se observou que tentativas de suicídios com medicamentos, geralmente, são mais frequentes entre mulheres, adolescentes e jovens adultas (Campeau; Champagne; McFaull, 2022). Um estudo de Kopp-Bigault & Walter (2019), sobre os medicamentos no suicídio na França, identificou que quanto mais o sujeito avança em idade, menos a intoxicação medicamentosa é recorrente. Paradoxalmente, os mais velhos são os maiores consumidores de psicotrópicos. Há uma consumo excessiva desses medicamentos por idosos (Pozo; Mishara; Second-Pozo, 2003). Percebe-se que os jovens, surpreendentemente, são impactados por esse problema. As fatalidades entre os que usam medicamentos para cometerem suicídio, são baixas; no entanto, é importante notar que na maioria dos casos, pelo uso de altas doses, ocorre internação hospitalar e, em muitas situações, verificam-se danos irreversíveis em órgãos vitais, como rins e fígado.

Inevitáveis são as perguntas: o que torna possível o ato? O que justificaria 1 (hum) suicídio a cada 40 segundos no mundo? Dentre as respostas possíveis, temos: conflitos familiares, condição financeira desfavorável, frustrações com o trabalho e decepções amorosas. Tratam-se, na realidade, de elementos iniciadores do processo de ideação suicida até a execução do ato. A maior ocorrência de suicídios femininos na Índia e na China está relacionada a situações socioeconômicas e a forte cultura patriarcal desses países (Zhang, 2019; Desai; Chavda; Shah, 2021). Na Espanha, entre março de 2019 a março de 2021, das 281 tentativas de suicídios entre indivíduos pediátricos, 90,1% eram mulheres (López *et al.*, 2023). Todavia, no ocidente cristão, a principal explicação para o suicídio é o desespero (Minois, 2018). Em todos os casos, é preciso estar doente para se cometer um suicídio? Uma pessoa saudável, não se mataria?

Existe uma relação estreita entre quadro psicopatológico e suicídio, de modo que pacientes com depressão maior têm maiores chances de cometerem suicídio (Cai *et al.*, 2021). De fato, uma das características principais da depressão maior é a ideação suicida. Ela confere justamente o caráter de gravidade ao transtorno depressivo. Porém, por causa dos efeitos farmacológicos, parece difícil estabelecer uma relação direta entre a depressão e a ideação suicida, e no caso apresentado, parece difícil estabelecer uma relação entre os sintomas somáticos e o comportamento suicida. A paciente em questão já estava em tratamento com a quetiapina e paroxetina. A quetiapina, um antipsicótico comumente prescrito a pacientes com esquizofrenia e mania, é bastante usado em associação com antidepressivos em situações de depressão grave com episódios psicóticos. A paroxetina é um antidepressivo. Pelos medicamentos em uso, é plausível um diagnóstico de depressão para a paciente.

O suicídio com medicamentos

O suicídio não é um fenômeno novo, mas o emprego de medicamentos com o propósito de autoaniquilar-se, sim. Depois da Segunda Guerra Mundial, com a expansão do setor químico-farmacêutico, inseriu-se na história da humanidade um fenômeno ambíguo: sobrevivência e morte encontram-se associados ao uso de moléculas, a princípio, sintetizadas para a prolongação da existência humana. O dever de fazer viver, uma das normas da moralidade sanitária, é confrontado na contemporaneidade pelo emprego de substâncias que podem antecipar a experimentação da finitude. Os fármacos, portanto, têm reconhecido, sua natureza dupla: a de curar e a de fazer morrer. A natureza dualista do medicamento, própria do “phármakon”, é explicada, seja pelo elevado risco de ideação suicida entre usuários de alguns psicotrópicos, como resultado adverso dos mesmos, como também por sua letalidade quando autoadministrado em doses elevadas.

A paciente fez uso da quetiapina, fármaco “estabilizador de humor”, e a ideação suicida é um evento adverso associado ao seu emprego. Inevitável a pergunta: “prescreve-se quetiapina para reduzir o risco de se cometer suicídio, ou não a prescreve-se para que o indivíduo não tenha ideação suicida?” A existência do fármaco é, inegavelmente, um fator de risco para o suicídio. O Homem contemporâneo encontra-se diante de Outro que lhe permite experiências ambíguas, por conseguinte, este Outro, o medicamento, possibilita o reconhecimento de que ele, o Homem, é igualmente ambíguo em seu confronto com a decisão em permanecer vivo ou não. Parece-nos urgente, discutirmos o papel social dos medicamentos, particularmente, frente ao fenômeno do suicídio.

As motivações para o suicídio são diversas, assim como os meios para cometê-lo (Monestier, 1995). Foi a partir dos anos de 1950, com o aparecimento de ansiolíticos e de moléculas indutoras do sono, que medicamentos passaram a ocupar um lugar importante no elenco dos meios empregados para a obtenção do aniquilamento da própria vida. O estabelecimento de uma relação causal entre tentativas de suicídio e grupos farmacológicos não é fácil de se estabelecer, embora indivíduos com diagnósticos de transtornos mentais estejam mais expostos a psicotrópicos, e transtornos mentais sejam considerados um importante fator de risco (Gili *et al.*, 2019). Alguns estudos associam anormalidades de neurotransmissores ao suicídio (Pandey, 2013), ou seja, o suicídio é um evento dependente das características biológicas do indivíduo (Turecki, 2014). Outros estudos, por sua vez, sinalizam que o suicídio é um evento adverso, raro, provocado por medicamentos (Stübner *et al.*, 2014).

Em 2003, a indagação de Michel Pozo e de seus colaboradores foi: “como poderíamos explicar o aumento de risco de suicídio entre usuários de medicamentos que deveriam ser benéficos para eles”? (Pozo; Mishara; Second-Pozo, 2003, p. 39, tradução nossa). Ainda não suportamos a ideia de que medicamentos, elaborados para o prolongamento da existência, sejam indutores de uma vontade de antecipar o término da vida. Revestimos de ambiguidade a natureza do fármaco. Mas, é ele mesmo ambíguo?

Em seu aforismo 39 na obra *Humano, demasiado humano*, Nietzsche convida-nos a examinar a história dos sentimentos morais. Segundo ele, “chamamos as ações isoladas de boas ou más, sem qualquer consideração por seus motivos, apenas devido às consequências úteis ou prejudiciais que tenham.” (Nietzsche, 2000, p. 47). A ambiguidade atribuída à natureza do fármaco é, nessa perspectiva, um juízo de valor elaborado pela sociedade. Um valor do qual fazemos emprego para atribuir ao medicamento determinada finalidade e utilidade. Ele, em si mesmo, é desprovido de qualquer valor. Não há ambiguidade em sua natureza molecular. Ambíguas são as atribuições que revestimos as consequências de sua utilização. A depender dos efeitos almejados, revestimos de significados e valores, os medicamentos que utilizamos. Para os que reconhecem no viver um dever a ser seguido, o fármaco que induz ideação suicida poderá ser considerado nocivo, bem como imoral a sua utilização para o autoaniquilamento. Todavia, para os que almejam antecipar o fim da existência, é possível que o medicamento seja um auxiliar.

A tese de que existe uma ambiguidade intrínseca ao fármaco, merece ser revista. Vejamos, como exemplo, o caso da morfina. Pacientes que se encontram próximos ao término da vida, acometidos por dores e outros sintomas insuportáveis, recebem administração de fármacos, como a morfina, para alívio da dor. Em algumas situações, o fármaco é autoadministrado em doses elevadas, o suficiente para o alívio da dor que acomete o paciente. Como efeito da exposição às altas doses da morfina, verifica-se o alívio da dor. E em alguns casos, tal alívio encontra-se associado à antecipação da morte. O caráter ambíguo do fármaco se desconstrói.

O emprego de altas doses de fármacos, como opiáceos, com risco elevado de toxicidade, é recomendado como medida paliativa em situações insuportáveis para o doente (Fine, 2007). Todavia, não encontramos nenhuma recomendação de seu emprego para antecipar o término evidente da vida. Não é a dor mais terrível do que a morte? Em vez de submeter o paciente a experimentação da dor, para posteriormente administrá-lo um opiáceo, não seria mais vantajoso preservá-lo da dor, antecipando seu fim? A dor e o sofrimento, podem ser manejados pelas habilidades humanas. Acontece que também revestimos de ambiguidade nossos atos. “Em seguida”, prossegue Nietzsche no aforismo 39, “introduzimos a qualidade de ser bom ou mau nos motivos e olhamos os atos em si como moralmente ambíguos. Indo mais longe, damos o predicado bom ou mau, não mais ao motivo isolado, mas a todo o ser do homem, do qual o motivo brota como a planta do terreno”. Dessa maneira, o efeito revestido do valor *ruim* atribuído ao fármaco, passa também a revestir o sujeito que o emprega, bem como seus atos.

Diante de perguntas sem respostas, o ser humano pode esmagar-se. Sob a dor e desamparo, não é de nos surpreendermos se buscar alívio. Aqui vê-se o princípio da beneficência: aliviar a própria dor é promover o bem. As dores emocionais ou físicas causam danos ao indivíduo, e evitá-los é aplicar um outro princípio bioético: evitar o mal (não-maleficência). Fine (2007) sugere o princípio do duplo-efeito, ou seja, primeiramente, o emprego de uma elevada dose do fármaco, suficiente para a obtenção do fim desejado: o benefício do alívio da dor. Em seguida, o bom efeito deve superar qualquer efeito considerado ruim, como a morte precoce. Finalmente, o mau efeito não deve ser o meio para a obtenção do bom efeito (alívio do sofrimento). Pois bem, o que ocorre é que não é concedido ao indivíduo a obtenção do bom efeito pela morte precoce (mau efeito). Aquele que busca autoaniquilar-se com medicamentos transgride essa fronteira: o bom efeito desejado é o alívio de sua dor, mesmo que tal alívio se conjugue com o morrer.

Medicamentos são tecnologias sanitárias que devem ser empregadas, apenas, para uma única finalidade: promoção e proteção da vida. São tecnologias registradas e aprovadas junto a instituições reguladoras, com o propósito de que a vida ameaçada pelo adoecer, prevaleça em seu combate contra aquilo que a ameaça. Entretanto, aquele que busca se matar com medicamentos, é condenado por cometer um suposto desvio da finalidade de sua natureza. Estamos no campo da moral. A questão que nos é posta é: “é lícito fazer o emprego de todas potencialidades do fármaco?”, ou seja, o fármaco-suicida é aquele que, deliberadamente, faz o emprego da capacidade que tem o fármaco em fazer morrer. A potência do fármaco em matar, não é ignorada pela sociedade, ela é tão somente proibida. Visto que não temos, ainda, meios de remover do fármaco, de sua natureza, sua capacidade em promover efeitos não aprovados, legalizados, legitimados pela sociedade, o suicídio com medicamentos é o resultado da expropriação de sua natureza nociva.

Em posse do medicamento, impossível não usá-lo. Podemos até mesmo restringir seu acesso a grupos, considerados, de risco. Sobretudo àqueles que já tentaram, sem sucesso, o auto-aniquilamento. Entretanto, a medicamentalização do comportamento suicida é a oferta do instrumento suicida. Estamos diante de um conflito moral. Não existem fatores ou instrumentos de controle sobre a deliberação do ato suicida. Observem que no caso apresentado, a paciente usou justamente um fármaco que o médico lhe havia prescrito. Muitos estudos mostram que a pessoa depressiva, que segue um tratamento, em 80% dos casos faz uso dos medicamentos prescritos, um mês antes do ato: 80% dos candidatos ao suicídio são deprimidos e 60% fazem uso de antidepressivos (Saviuc; Bedry; Flesch, 1999).

A revolução tecnológica farmacêutica trouxe novas tecnologias para a execução do suicídio. O hidrato de cloral, o primeiro fármaco sintetizado em 1832, introduzido no mercado em 1869 como hipnótico e para o tratamento de insônia (Christianson; Perry, 1956), foi, na manhã de 15 de agosto de 1872, empregado numa tentativa de suicídio. Uma mulher ingeriu o equivalente a quatro colheres de sopa de xarope de hidrato de cloral (Tizard, 1878). Foi o primeiro caso de tentativa de suicídio com o primeiro fármaco sintetizado. Com o ingresso de psicotrópicos no mercado farmacêutico na década de 1950 verificou-se um aumento de tentativas de suicídio com esse grupo farmacológico. “A explosão da produção e do consumo no quotidiano de drogas, e em particular de psicotrópicos, trouxe mudanças significativas no campo da reflexão sobre o suicídio: é a primeira vez na história que um meio suicidogénico é apenas um exagero de um meio terapêutico. Para fazer o bem ou para o mal, os aspectos benéficos e maus se fundem” (Pozo; Mishara; Second-Pozo, 2003, p. 37, tradução nossa).

O diagnóstico de transtornos mentais encontra-se associado ao risco de tentativas de suicídios. Essa associação não é casual. Uma das maneiras que a sociedade encontrou para desculpabilizar aqueles que se matam, foi associar o suicídio e/ou a sua tentativa à doença mental (Minois, 2018). A medicalização do suicídio resultou, inegavelmente, na farmacologização dos comportamentos perigosos, ameaçadores da própria existência. O suicida tornou-se um anormal. A descriminalização é justamente o deslocamento da infração (atentado contra o Estado, a Igreja e a Sociedade) para o campo da anormalidade. Em um dado momento da história, o suicida deixou de ser um criminoso, para se tornar um doente. Daí, a associação entre suicídio e distúrbios mentais. Justificam-se, dessa maneira, uma intervenção farmacológica. Formulam-se suspeitas: *O diagnóstico de distúrbios mentais constitui uma subjetividade susceptível de ideação suicida? Em que medida, ao consumo de medicamentos psicotrópicos, é possível atribuição de uma ideação suicida?* Essas são importantes questões para pensarmos a morte voluntária.

Os dados disponibilizados são controversos. Para Crome (1993), o ingresso no mercado de moléculas psicotrópicas mais seguras, encontra-se associada à redução de auto-intoxicação medicamentosa nos atos suicidas. Todavia, é sabido que pessoas que tentam o suicídio com medicamentos, geralmente, usam elevadas doses de um fármaco ou de uma associação de medicamentos - quando o método é a intoxicação voluntária (Bernardes; Turini; Matsuo, 2010). Por fim, não é incomum, encontrarmos pessoas usando psicotrópicos para obterem intoxicação intencional, capaz de levar à morte. Esse é um modo operativo bastante comum no suicídio. Segundo Erwin Stengel, "Muitas pessoas praticam atos de autodestruição em diversos graus de periculosidade, sem clara compreensão, todavia, isso não quer dizer que suas ações não tenham significados." (Stengel, 1970, p. 237, tradução nossa).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De todos os desafios enfrentados pelo ser humano, o mais antigo e inaceitável é a morte. A certeza da finitude é apavorante, e imoral é o ato de anteciparmos voluntariamente esse evento. Para o combate do suicídio, a sociedade o considerou uma anormalidade, de modo que o considera, em grande parte, como resultado de sofrimentos psíquicos. Para esses sofrimentos, ela dispõe de armas neuroquímicas. O mar da angustia é povoado por fármacos, cuja natureza, pode remediar o sofrimento e induzir o indivíduo ao auto-aniquilamento. Resta-nos ainda a saber, se ambos efeitos são manifestações do "bom" e do "mal" efeito do fármaco. A clássica afirmação de que "é a dose que separa o remédio do veneno", nada mais é do que nossos valores revestindo a ação própria do *phármakon*. É a dose autoadministrada que pode fazer o sujeito desaparecer, escapar. O fármaco é, para o suicida, uma rota de fuga.

Diante de uma crise da consciência moral, constituída por um campo de linhas de forças conflituosas, o indivíduo se posiciona como resposta às forças vencedoras da disputa. A racionalidade científica o suporta em sua decisão. O fármaco pode matar. A informação disponibilizada sobre os efeitos nocivos do fármaco, subsidiam a sua escolha e a dose que deve ser empregada. O suicídio com medicamentos poder ser considerado como a manifestação de uma vontade, como a afirmação de uma impossibilidade de suportar a vida tal como ela é, apoiada por uma racionalidade. Uma vontade em afirmar uma impossibilidade em permanecer, potencializada pelos efeitos demonstrados no campo médico-científico.

É frequente a pergunta pelos motivos da tentativa de suicídio. Raras, entretanto, são as indagações acerca da prescrição de fármacos indutores de ideações suicidas. Olhemos, pela ultima vez, o caso apresentado. A paciente em sua alta hospitalar, recebe prescrição do mesmo fármaco que empregou para se matar. Uma pergunta se apresenta: “prescritores desconhecem a gravidade da prescrição de antipsicóticos que causam ideações suicidas, em pacientes com história de tentativa de suicídio?” O suicídio é considerado um sério problema de saúde pública e, portanto, necessita ser abordado de modo multidisciplinar. É urgente que sejam adotadas alternativas menos farmacológicas no manejo dos pacientes com doenças mentais, sobretudo a adoção de medidas psicoterapêuticas aos pacientes que tentaram o suicídio, e que também sejam ofertados suportes técnicos e socioambientais para os potenciais candidatos ao suicídio.

Propomos que para a melhor compreensão da utilização de medicamentos no suicídio, a natureza dos medicamentos seja, devidamente reconhecida. Existe uma clara necessidade da problematização daquilo que, equivocadamente, por séculos, denominou-se de ambíguo. Afinal, o *phármakon*, revestido pela ciência de qualificações antagônicas: remédio e veneno, é um ente, cujos efeitos, no campo médico, são bem perceptíveis. Entretanto, a propriedade em curar e em matar, no *phármakon*, são compatíveis. Propriedades introduzidas no corpo de quem padece, inerentes à substância que recusa sua ambivalência às análises habituais ou naturais.

Referências

BERNARDES, S. S.; TURINI, C. A.; MATSUO, T. Perfil das tentativas de suicídio por sobredose intencional de medicamentos atendidas por um Centro de Controle de Intoxicações do Paraná, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.I.], v. 26, n. 7, p. 1366–1372, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000700015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/4QD6vmmFwDrmmCGbc3wj9yh/?lang=pt#>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CAI, H. et al. Prevalence of Suicidality in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. **Frontiers in Psychiatry**, [S.I.], v. 12, p. 690130, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.690130>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyg.2021.690130/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CAMPEAU, A.; CHAMPAGNE, A. S.; McFAULL, S. R. Sentinel surveillance of substance-related self-harm in Canadian emergency departments, 2011 - 19. **BMC Public Health**, [S.I.], v. 22, n. 1, p. 974, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13287-6>. Disponível em: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-022-13287-6>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CHRISTIANSON, H. B.; PERRY, H. O. Reactions to Chloral Hydrate. **American Medical Association Archives of Dermatology**, [S.I.], v. 74, n. 3, p. 232–240, 1956. DOI: <https://doi.org/10.1001/archderm.1956.01550090006002>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/524734>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CROME, P. The toxicity of drugs used for suicide. **Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, [S.I.], v. 371, p. 33-37, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb05371.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.1993.tb05371.x>. Acesso em: 27 nov. 2024.

DESAI, N. D.; CHAVDA, P.; SHAH, S. Prevalence and predictors of suicide ideation among undergraduate medical students from a medical college of Western India. **Medical Journal, Armed Forces India**, [S.I.], v. 77 (Suppl 1): S107-S114, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2020.11.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377123720302483?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

FINE, R. L. Ethical and practical issues with opioids in life-limiting illness. **Baylor University Medical Center Proceedings**, [S.I.], v. 20, n. 1, p. 5-12, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2007.11928223>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08998280.2007.11928223>. Acesso em: 27 nov. 2024.

FURASOLI, M. et al. Deliberate Self-Poisoning: Real-Time Characterization of Suicidal Habits and Toxidromes in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. **Drug Safety**, [S.I.], v. 46, n. 3, p. 283-295, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01269-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-022-01269-x>. Acesso em: 24 nov. 2024.

GILI, M. et al. Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people: A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. **Journal of Affective Disorders**, [S.I.], v. 245, p. 152-162, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.115>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032718305925?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

GOMES, J. A.; SOUZA, D. M.; OLIVEIRA, K. D.; GALLASSI, A. D. Psychoactive substances use before suicide: detailed analysis of all cases that occurred in the Brazilian Federal District in a 10-years period. **BMC Psychiatry**, [S.I.], v. 22, n. 467, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04082-z>. Disponível em: <https://bmccpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-022-04082-z>. Acesso em: 27 nov. 2024.

GONDIM, A. P. S. et al. Tentativas de suicídio por exposição a agentes tóxicos registradas em um Centro de Informação e Assistência Toxicológica em Fortaleza, Ceará, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.I.], v. 26, n. 1, p. 109-119, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000100012>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/nJjQV5HKRRMDcCMsvHhM9fg/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 27 nov. 2024.

KOPP-BIGAULT, C.; WALTER, M. Prévention du suicide des personnes âgées en France. Vers une stratégie multimodale de lutte contre la dépression et l'isolement: CQFDi = Prevention of suicide of the elderly in France. To a multimodal strategy against depression and isolation: CQFDi. **Encephale**, [S.I.], v. 45 (Suppl 1): p. S35-S37, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.09.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700618302057?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LÓPEZ, P. V. et al. D. Self-injury and suicidal behavior in children and youth population: Learning from the pandemic. **Anales de Pediatría (English Edition)**, [S.I.], v. 98, n. 3, p. 204-212, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.11.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2341287923000327?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MINOIS, G. **História do Suicídio**: a sociedade ocidental diante da morte voluntária. São Paulo: Editora Unesp, 2018.

MONESTIER, M. **Suicides**: Histoire, techniques et bizarries de la mort volontaire des origines à nos jours. Paris: Le Cherche - Midi, 1995.

NAGHAVI, M. Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **British Medical Journal**, [S.I.], v. 364, n. l94, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l94>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.l94>. Acesso em: 27 nov. 2024.

NIETZSCHE, F. **Humano, demasiado humano**: um livro para espíritos livres. São Paulo: Companhia das Letras, 2000.

PANDEY, G. N. Biological basis of suicide and suicidal behavior. **Bipolar Disorders**, [S.I.], v. 15, n. 5, p. 524-541, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12089>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12089>. Acesso em: 27 nov. 2024.

POZO, M.; MISHARA, B. L.; SECOND-POZO, A. Les médicaments dans le suicide. **Frontières**, [S.I.], v. 16, n. 1, p. 37–43, 2003. DOI: <https://doi.org/10.7202/1073759ar>. Disponível em: <https://www.erudit.org/en/journals/fr/2003-v16-n1-fr05692/1073759ar/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SAVIUC, P.; BEDRY, R.; FLESCH, F. Épidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires. **Médecine Thérapeutique**, [S.I.], v. 5, n. 1, p. 45-48, 1999. Disponível em: https://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/epidemiologie_des_intoxications_medicamenteuses_volontaires_180040/article.phtml. Acesso em: 21 Nov. 2024.

SCHWARZ, U. I.; RÜDER, S.; KRAPPWEIS, J.; ISRAEL, M.; KIRCH, W. Epidemiology of attempted suicide using drugs. An inquiry from the Dresden University Clinic. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, [S.I.], v. 129, n. (31-32), p. 1669-1673, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2004-829012>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2004-829012>. Acesso em: 27 nov. 2024.

STENGEL, E. Attempted suicide. **British Journal of Psychiatry**, [S.I.], v. 116, n. 531, p. 237-238, 1970. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.116.531.237>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/attempted-suicide/B191CO3FECC6CD82EC235E628E8F286A>. Acesso em: 27 nov. 2024.

STÜBNER, S. et al. Suicidal Ideation and Suicidal Behavior as Rare Adverse Events of Antidepressant Medication: Current Report from the AMSP Multicenter Drug Safety Surveillance Project. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [S.I.], v. 21, n. 9, p. 814-821, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/ppy048>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/attempted-suicide/B191CO3FECC6CD82EC235E628E8F286A>. Acesso em: 27 nov. 2024.

TIZARD, H. Attempted Suicide by Chloral-Hydrate: Recovery. **British Medical Journal**, [S.I.], v. 2, p. 437-438, 1878. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.925.437-a>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/2/925/437.2>. Acesso em: 27 nov. 2024.

TURECKI, G. The molecular bases of the suicidal brain. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.I.], v. 15, n. 12, p. 802-816, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3839>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn3839>. Acesso em: 27 nov. 2024.

VIDAL, C. E. L.; GONTIJO, E. C. D. M.; LIMA, L. A. Tentativas de suicídio: fatores prognósticos e estimativa do excesso de mortalidade. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.I.], v. 29, n. 1, p. 175–187, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000100020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/F5YrqJzV4X5wD8QPCj9CVYH/?lang=pt>. Acesso em: 27 nov. 2024

ZHANG, J. Suicide Reduction in China. **American Journal of Public Health**, [S.I.], v. 109, n. 11, p. 1533-1534, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305367>. Disponível em: <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2019.305367?journalCode=ajph>. Acesso em: 27 nov. 2024

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Statistics 2022: monitoring health for the SDGs. Sustainable Development Goals**. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356584/9789240051140-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 21 Nov. 2024.

Desvendando mecanismos antidepressivos de ervas medicinais

Margareth Borges Coutinho Gallo

Tecnologista em Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (Ceará)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4079-9964>

E-mail: margareth.gallo@gmail.com

RESUMO

Diversas teorias buscam explicar a patogênese do Transtorno Depressivo Maior (TDM), com destaque para a hipótese dos neurotransmissores e receptores e a hipótese do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). No entanto, o mecanismo patológico do TDM e o modo de ação de certos antidepressivos, incluindo a maioria das plantas medicinais, ainda são pouco compreendidos. O objetivo desse trabalho foi explorar como a integração de diferentes técnicas ômicas, como metabolômica e transcriptômica, juntamente com a etnofarmacologia de rede, pode contribuir para investigar os mecanismos antidepressivos de plantas medicinais. Para tanto, realizou-se uma busca nas bases de dados digitais, utilizando os descritores "antidepressant mechanism", "plants", "omics" e "network pharmacology", abrangendo o período de 2014 a 2024. A análise bibliográfica revelou um aumento significativo no interesse pelo tema a partir de 2020, com destaque para pesquisadores chineses que lideram essa nova abordagem. A etnofarmacologia de rede, aliada às ciências ômicas, proporciona uma estrutura abrangente para elucidar os complexos mecanismos de ação dos fitoterápicos com propriedades antidepressivas. Ao integrar saberes tradicionais, compostos bioativos, alvos moleculares e vias biológicas, essa abordagem facilita a identificação de interações complexas e efeitos sinérgicos que contribuem para a eficácia terapêutica das plantas medicinais, abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de terapias antidepressivas mais eficazes e personalizadas.

Palavras-chave: Antidepressivos; Farmacologia em Rede; Plantas Medicinais; Metabolômica; Transtorno Depressivo Maior.

ABSTRACT

Several theories have sought to explain the pathogenesis of major depressive disorder (MDD), with particular focus on the neurotransmitter and receptor hypothesis as well as the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hypothesis. However, the pathological mechanisms underlying MDD, along with the modes of action of certain antidepressants, including most medicinal plants, remain poorly understood. This study aimed to explore how the integration of various omics techniques, such as metabolomics and metagenomics, in conjunction with network ethnopharmacology, can enhance our understanding of the antidepressant mechanisms of medicinal plants. To this end, a search was conducted in digital databases using the keywords "antidepressant mechanism," "plants," "omics," and "network pharmacology," covering the period from 2014 to 2024. The literature review revealed a significant increase in interest in this topic since 2020, with Chinese researchers leading this innovative approach. Network ethnopharmacology, when combined with omics sciences, offers a comprehensive framework for elucidating the complex mechanisms of action of herbal medicines with antidepressant properties. By integrating traditional knowledge, bioactive compounds, molecular targets, and biological pathways, this approach facilitates the identification of complex interactions and synergistic effects that enhance the therapeutic efficacy of medicinal plants. This opens new avenues for developing more effective and personalized antidepressant therapies.

Keywords: Antidepressant; Network Pharmacology; Medicinal Plants; Metabolomics; Major Depressive Disorder.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), mais conhecido como depressão, não é uma doença única com uma causa específica. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) reúne sob o termo "Transtornos Depressivos" uma série de condições, como o próprio TDM, o transtorno disfórico pré-menstrual, o transtorno depressivo induzido por substâncias ou medicamentos, entre outros. A patogênese desses transtornos é complexa e multifatorial, envolvendo fatores como predisposição genética, desequilíbrios hormonais, saúde mental, estilo de vida e condições de saúde em geral. Em comum, todos esses transtornos apresentam sentimentos persistentes de tristeza, vazio ou irritabilidade, acompanhados por alterações somáticas e cognitivas que impactam profundamente todos os aspectos da vida do indivíduo, incluindo suas relações familiares, sociais e comunitárias. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 4% da população global, ou cerca de 280 milhões de pessoas, sofrem de algum tipo de depressão. Embora existam tratamentos eficazes para esses transtornos, mais de 75% das pessoas em países de baixa e média renda não têm acesso adequado ao tratamento ou o fazem de maneira incompleta (World Health Organization, 2023).

A depressão manifesta-se de forma sistêmica, afetando não apenas o sistema nervoso, mas também associando-se a síndromes metabólicas e a alterações na microbiota corporal, o que exige abordagens de tratamento interdisciplinares, além de alternativas e complementares. Os antidepressivos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antagonistas do receptor N-metil D-aspartato (NMDA), moduladores positivos do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA) e moduladores da serotonina, atuam por diferentes mecanismos. O objetivo final desses fármacos, no entanto, é aumentar os níveis de serotonina e norepinefrina, neurotransmissores essenciais na regulação do humor e comportamento. Apesar de sua eficácia, muitos antidepressivos convencionais apresentam mecanismos sistêmicos ainda não completamente compreendidos, resultando em diversos efeitos adversos, como disfunção sexual, ganho de peso, boca seca, náusea, tremores e astenia, o que frequentemente leva ao abandono do tratamento (Moreno; Moreno; Soares, 1999; Sheffler; Patel; Abdijadid, 2023).

Em contrapartida, as ervas medicinais são conhecidas por sua eficácia terapêutica, baseada na ação combinada de uma mistura de componentes que, frequentemente, exercem efeitos farmacológicos por meio da atuação em alvos múltiplos, com interações sinérgicas ou antagônicas entre diversos fitoquímicos. Nesse contexto, as ciências ômicas e a farmacologia de rede emergem como ferramentas inovadoras para elucidar os mecanismos antidepressivos tanto de plantas medicinais quanto dos medicamentos convencionais, permitindo uma compreensão mais profunda de suas ações e potenciais benefícios terapêuticos (Efferth; Koch, 2011).

AS CIÊNCIAS ÔMICAS

Metaforicamente, o organismo pode ser comparado a uma fábrica complexa, onde as células funcionam como máquinas automatizadas, compostas por milhares de componentes – as moléculas biológicas – que operam em harmonia para realizar funções específicas. Esses componentes moleculares se dividem em quatro tipos principais: o ácido desoxirribonucleico (DNA), o ácido ribonucleico (RNA), as proteínas e os metabólitos. O conjunto completo de cada tipo de componente no organismo é denominado com o sufixo “oma”, resultando nos termos genoma (DNA), transcriptoma (RNA), proteoma (proteínas) e metaboloma (metabólitos). As disciplinas biológicas dedicadas ao estudo desses conjuntos são identificadas pelo sufixo “ômica”, originando a genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica (Poinsignon *et al.*, 2023).

Nesse contexto, há também a metagenômica, que estuda os microrganismos – incluindo bactérias, arqueas, vírus e fungos – que coexistem em uma comunidade dentro de um organismo ou ambiente específico. Essa ciência transcende o estudo de organismos individuais, concentrando-se nos genes presentes na comunidade e na forma como esses genes interagem para desempenhar funções coletivas. A caracterização da microbiota ocorre independentemente de cultivo, sendo complementada por estudos genômicos de alto rendimento sobre a comunidade como um todo ou seus membros específicos. Isso permite revelar comportamentos transorganísmicos e interações dentro da biosfera em um contexto genômico integrado (National Research Council (US), 2007). As ciências ômicas empregam um conjunto avançado de técnicas estatísticas, moleculares e instrumentais para identificar, caracterizar e quantificar todas as moléculas biológicas envolvidas na estrutura, função e dinâmica de uma célula, tecido ou organismo (Vailati-Riboni; Palombo; Loor, 2017).

Essas inovações tecnológicas estão transformando o estudo das plantas medicinais e a descoberta de novos alvos terapêuticos, substituindo métodos tradicionais como o isolamento de produtos naturais ativos guiado por bioensaios (Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015) e estudos em modelos animais (Farahani *et al.*, 2015).

Instrumentos utilizados em estudos metabolômicos, metagenômicos e proteômicos, como os cromatógrafos líquidos de ultra/alto desempenho acoplados a espectrômetros de massa, permitem a detecção e identificação simultânea de milhares de metabólitos e proteínas de origem vegetal, microbiana e humana em uma única análise. A integração dos dados gerados nessas análises pode revelar como esses compostos influenciam vias bioquímicas associadas à depressão e identificar compostos bioativos, conhecidos como biomarcadores, que refletem a resposta fisiológica a plantas medicinais. Estes biomarcadores são fundamentais para avaliar a eficácia dos compostos vegetais no alívio dos sintomas de depressão e para monitorar os resultados terapêuticos. A quantificação precisa das alterações proteicas permite estabelecer relações dose-resposta e identificar concentrações terapêuticas ideais. Além disso, o estudo das interações proteína-proteína pode revelar redes e vias bioquímicas complexas influenciadas pelo tratamento fitoterápico, abrindo caminho para a identificação de novos mecanismos de ação e potenciais efeitos sinérgicos com outras intervenções terapêuticas (Sun; Zhao; Rong, 2022).

Técnicas como a reação em cadeia da polimerase (PCR), “Western blotting” e “microarray” são empregadas para analisar o efeito modulador da fitoterapia sobre a expressão de genes relacionados à patogênese da depressão. Após a quantificação da expressão gênica, são estabelecidas correlações com os compostos codificados, como enzimas, fatores neurotróficos, receptores de neurotransmissores e citocinas, permitindo a identificação das vias biológicas afetadas. Entre essas vias, destacam-se a neurotransmissão, neuroplasticidade, síntese proteica, sinalização celular e resposta ao estresse oxidativo (Sahoo; Brijesh, 2019).

O sequenciamento de RNA em célula única (Single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq) surgiu em 2009 como uma solução para as limitações do sequenciamento tradicional, permitindo uma análise detalhada do perfil metabólico e de expressão gênica em células individuais. Essa técnica oferece uma visão mais precisa da heterogeneidade celular em amostras biológicas complexas (Wang *et al.*, 2023). No estudo das plantas medicinais, o scRNA-seq foi recentemente aplicado para determinar a via biossintética do antidepressivo natural hiperforina (Wu *et al.*, 2024) e dos alcaloides anticancerígenos da planta *Catharanthus roseus* (Apocynaceae) (Li *et al.*, 2023a). Essa técnica também se mostra promissora no estudo dos mecanismos de ação dos antidepressivos.

Utilizando-se scRNA-seq, Sun *et al.* (2024) descobriram que a efetividade do tratamento com o antidepressivo Escitalopram® está associada à ativação basal do sistema imunológico, especificamente em células T CD4+ em pacientes com TDM. Essa descoberta abre novas perspectivas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais personalizadas. Além disso, uma abordagem multiomica revelou os efeitos complexos e multifacetados da fluoxetina em diferentes regiões do cérebro, com mais de 4000 genes exibindo expressão diferencial. Observou-se uma remodelação global em vias relacionadas a modificações de histonas, cromatina, metabolismo e mitocôndrias, sugerindo alterações na cromatina e aumento da produção de energia. A análise de células únicas identificou oligodendrócitos específicos e subtipos neuronais como principais respondedores ao tratamento com a fluoxetina, revelando alvos celulares específicos para futuras abordagens terapêuticas (Rayan *et al.*, 2022).

A ETNOFARMACOLOGIA EM REDE

Por várias décadas, o modelo "um fármaco, um alvo" guiou o desenvolvimento de novos medicamentos, promovendo o paradigma da especificidade: quanto mais seletivo o fármaco, maior a sua eficácia e menores os efeitos adversos. Esse conceito, no entanto, contrasta com a abordagem holística praticada em diversas medicinas tradicionais.

Com o início do século XXI, o conceito de "polifarmacologia" ganhou popularidade, introduzindo o paradigma multialvo, que busca desenvolver ou utilizar fármacos capazes de atuar em múltiplos alvos ou vias bioquímicas. Essa mudança surgiu em resposta à complexidade das doenças humanas multifatoriais, como distúrbios neurológicos, síndromes metabólicas e câncer, que frequentemente não respondem adequadamente a tratamentos focados em um único alvo (Hopkins; Mason; Overington, 2006). Nesse contexto, a farmacologia de rede emergiu como um campo de pesquisa multidisciplinar dedicado a entender as complexas interações entre fármacos, alvos e doenças e a explorar as redes de interações moleculares em uma célula (interatoma). Esse avanço permitiu uma transição da estratégia centrada em compostos de alvo único para uma abordagem voltada à descoberta de formulações sinérgicas com múltiplos alvos, revitalizando o uso das ervas medicinais. A farmacologia de rede também oferece ferramentas para prever, identificar e otimizar combinações de alvos terapêuticos, além de possibilitar o reposicionamento de fármacos para novas indicações, ampliando as opções de tratamento em áreas médicas desafiadoras (Hopkins, 2007; Chandran *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2023; Stefan; Rafehi, 2024).

Para a evolução da farmacologia de rede, foi necessária a criação de uma infraestrutura computacional sofisticada, que integra dados de genes associados a doenças humanas, biologia de sistemas, redes biológicas, interações proteína-proteína e informações extraídas da literatura científica. Em paralelo, pesquisadores começaram a explorar a lógica subjacente aos sistemas da medicina tradicional chinesa, desenvolvendo bases de dados contendo informações sobre plantas, estruturas de produtos naturais e suas interações (docking) com proteínas-alvo de medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), agência americana reguladora de medicamentos, semelhante à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), além de dados sobre formulações que combinam várias ervas. Com a integração dessas bases e ferramentas computacionais, surgiu o campo da "etnofarmacologia de rede", que proporciona uma compreensão mais aprofundada dos efeitos sinérgicos das combinações de extratos vegetais e apoia o desenvolvimento de terapias multicomponentes baseadas em conhecimentos tradicionais (Patwardhan; Chandran, 2015; Li *et al.*, 2023b).

A integração desses dados com informações de expressão gênica e metabolômica tem se mostrado promissora para elucidar os mecanismos de ação dos fitoterápicos e seus componentes bioativos. Muitas formulações fitoterápicas mostraram atuar simultaneamente em alvos que erradicam agentes causadores de doenças e em alvos que modulam o sistema imunológico do hospedeiro, reforçando o conceito de polifarmacologia. Assim, terapias multialvo baseadas em rede podem ser desenvolvidas por meio de testes de eficácia das formulações, identificação e isolamento dos principais compostos bioativos e posterior redesenvolvimento de terapêuticas multicomponentes que, através do sinergismo, atuem em redes biológicas complexas, em vez de focar em um único alvo específico (Chandran *et al.*, 2017; Noor *et al.*, 2022).

ABORDAGEM MULTIÔMICA

A análise integrada de dados multiônicos oferece uma abordagem abrangente para o estudo de processos biológicos, superando as limitações de cada técnica quando utilizada isoladamente. Essa estratégia tem sido amplamente empregada na identificação precisa de plantas medicinais in natura e em produtos processados, no melhoramento genético de espécies e na compreensão dos mecanismos que regulam as respostas das plantas ao estresse (Yang *et al.*, 2023). Contudo, o uso dessa abordagem no estudo dos mecanismos antidepressivos de plantas medicinais é uma área emergente.

Seguindo a metodologia de Cavalcante e Oliveira (2020) para realizar uma revisão narrativa, realizou-se uma busca nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, Biblioteca Virtual em Saúde e *Google Scholar*, abrangendo os últimos 10 anos (2014-2024) e utilizando os descritores: “antidepressant mechanism”, “plants”, “omics” e “network pharmacology”. O objetivo foi obter uma ideia geral do tema, sem caráter sistemático. Essa pesquisa indicou que o interesse por essa área surgiu principalmente a partir de 2020, com destaque para a atuação de pesquisadores chineses, que têm liderado o desenvolvimento dessa abordagem inovadora.

Estudos metabolômicos e metagenômicos mostraram que a intervenção com *Bupleurum chinense* (Apiaceae) é eficaz na restauração dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína essencial para a plasticidade e regeneração neuronal, além de desempenhar um papel importante na síntese de neurotransmissores e na regulação da atividade sináptica. *B. chinense* também contribui para a biossíntese de ácidos biliares primários e no metabolismo de neurotransmissores como a taurina e hipotaurina. O extrato em éter dessa planta é capaz de restaurar a diversidade da microbiota intestinal, enquanto reduz a presença de espécies bacterianas como *Prevotella* e *Ochrobactrum*, associadas à inflamação e à redução da imunidade, respectivamente (Feng *et al.*, 2020).

De forma semelhante, Lin e colaboradores (2022) demonstraram que o açafrão verdadeiro (*Crocus sativus*, Iridaceae) atua na regulação do metabolismo do triptofano e protege as células neurais do hipocampo. O açafrão também modula a microbiota intestinal, reduzindo espécies como *Prevotella* e *Bacteroides*, o que contribui para a integridade da barreira intestinal e a inibição de processos inflamatórios. Utilizando uma abordagem combinada de metabolômica, transcriptômica, lipídica e ancoragem molecular, Wang *et al.* (2021b) identificaram que os efeitos terapêuticos da albiflorina, um monoterpeno glicosídico isolado da raiz de *Paeonia albiflora* (Paeoniaceae), estão associados à rápida restauração do metabolismo dos fosfolipídios e ao direcionamento do catabolismo do triptofano para a biossíntese de serotonina no hipocampo.

Técnicas de metabolômica geral (non-targeted) e direcionada (targeted), em conjunto com métodos de quantificação proteica, como ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e Western Blot, permitiram elucidar o mecanismo antidepressivo sinérgico entre a *B. chinense* e *Paeonia lactiflora*. Esse mecanismo envolve a modulação do metabolismo da purina, a supressão do estresse oxidativo e a redução das respostas inflamatórias no córtex (Chen *et al.*, 2022). Xia e colaboradores (2024) usaram técnicas de transcriptômica e metabolômica para confirmar o efeito regulador do óleo essencial da *Rosa damascena* (Rosaceae) na via metabólica do triptofano.

Em um estudo abrangente com abordagens multiômicas, foi identificado que o polissacarídeo YLP-1, isolado do extrato aquoso das raízes de *Millettia pulchra* (Fabaceae), possui a capacidade de restaurar os níveis reduzidos de catecolaminas em ratos submetidos a estresse variável crônico (CVS), um modelo de indução de depressão. O YLP-1 também contribui para a melhora da disbiose intestinal causada pelo CVS, aumentando a abundância de bactérias benéficas, como *Lactobacillus*. Essas bactérias produzem ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), essenciais tanto para a manutenção da integridade da barreira intestinal quanto para o metabolismo do triptofano (Yu *et al.*, 2024).

ABORDAGEM ETNOFARMACOLÓGICA EM REDE

A Etnofarmacologia em Rede (EFR) está emergindo como um paradigma sistemático e se consolidando como um campo de pesquisa de ponta na descoberta e desenvolvimento de medicamentos derivados de plantas medicinais, promovendo uma reengenharia dos fitoterápicos. A metodologia da EFR envolve uma sequência organizada de etapas (Noor *et al.*, 2022):

- 1) Identificação de compostos bioativos:** os compostos ativos são identificados em bancos de dados, como o *Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database*, ou por meio de revisões da literatura;
- 2) Previsão das propriedades farmacológicas:** as propriedades farmacológicas dos compostos são previstas com base nas estruturas químicas, utilizando bases de dados como o *PubMed* para busca de informações relevantes;
- 3) Identificação de alvos moleculares:** ferramentas bioinformáticas, incluindo ancoragem molecular, análise por similaridade de conjuntos e aprendizado de máquina, são aplicadas para prever alvos moleculares dos fitoquímicos;
- 4) Validação dos alvos:** os alvos previstos são validados por experimentos *in vivo* e *in vitro*, confirmando suas interações com os compostos. A quantificação dos dados validados pode ser realizada com técnicas multiômicas e triagem de alto rendimento (HTS);
- 5) Construção de redes composto-alvo e alvo-via:** redes que relacionam compostos com alvos, alvos com vias biológicas e compostos-alvo-via são construídas para mapear as interações e avaliar a influência holística dos produtos naturais nas vias biológicas;
- 6) Análise de ontologia genética:** os alvos identificados são classificados de acordo com seus processos biológicos, funções moleculares e componentes celulares, fornecendo um contexto funcional para cada alvo;
- 7) Análise de enriquecimento de vias:** ferramentas como DAVID (*Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery*) e Metascape são usadas para identificar as principais vias moduladas pelos compostos bioativos e associadas à doença em questão;
- 8) Análise de rede topológica:** a análise topológica da rede identifica alvos centrais e vias-chave que desempenham papéis críticos nos efeitos terapêuticos dos compostos, permitindo um foco em alvos de maior relevância biológica;

9) Análise modular de rede: realiza-se uma análise modular para identificar módulos ou clusters na rede que representam grupos interconectados de alvos e vias. Esses módulos proporcionam insights sobre processos biológicos específicos que as plantas medicinais podem influenciar;

10) Interpretação dos efeitos multialvo e interações entre vias (crosstalk): os resultados são interpretados considerando os efeitos multialvo e as interações entre vias, o que permite entender como os fitoquímicos interagem com diversos alvos e produzem efeitos sinérgicos. Esse passo é fundamental para elucidar os mecanismos complexos que sustentam os efeitos terapêuticos, como a neuroproteção, a regulação de neurotransmissores e a modulação da inflamação.

Seguindo as etapas acima, Liang e colaboradores (Liang et al., 2024) investigaram a *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz, Fabaceae), identificando 56 produtos naturais bioativos com perfis farmacocinéticos favoráveis e 78 alvos principais relacionados à depressão. As análises de rede indicaram que o alcaçuz promove o aumento na expressão de serotonina e dopamina e modula a via do AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), resultando na fosforilação da CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc). Esse mecanismo, por sua vez, eleva a expressão do BDNF, conferindo efeitos neuroprotetores. Além disso, o efeito antidepressivo da *G. glabra* é fortalecido pela sua atividade anti-inflamatória, revelando uma ação sinérgica e abrangente.

Após a análise detalhada da formulação fitoterápica chinesa Chai-Hu-Shu-Gan-San, composta por *Bupleurum scorzonerifolium* (Apiaceae), *Citrus reticulata* Blanco (tangerina, Rutaceae), *Ligusticum striatum* (Apiaceae), *Cyperus rotundus* (Ciperaceae), *Citrus aurantium* L. (laranja-da-terra, Rutaceae), *Paeonia lactiflora* (Paeoniaceae) e *Glycyrrhiza uralensis* (alcaçuz, Fabaceae), foram identificados 249 compostos bioativos e 1019 alvos moleculares. A elucidação do mecanismo de ação, contudo, concentrou-se em 71 compostos, que cobriam 95% dos alvos proteicos relevantes. Entre os fitoquímicos com maior número de interações estavam ácido vanílico, acetovanilona (apocinina), ácido isovanílico, dibenzoil metano (karenzu DK2), ácido benzoico e quercetina. Experimentos confirmaram o papel do ácido vanílico como neuroprotetor, bloqueando danos oxidativos. As análises de rede revelaram que esses 71 compostos atuam principalmente em dois módulos de sinalização. O primeiro módulo envolve uma cascata que inclui o receptor ADCYAP1, cAMP e a proteína quinase A (PRKACA), sendo crucial para a regulação de respostas ao estresse e processos celulares como metabolismo e transcrição gênica. O segundo módulo se concentra em genes como FOS e o receptor DRD1/5, envolvidos na sinalização dopaminérgica e na modulação de correntes de cálcio, o que regula a atividade neuronal (Wang et al., 2021a).

Deng e colaboradores (2024) também investigaram a formulação Chai-Hu-Shu-Gan-San, porém aplicando uma abordagem inovadora. Em vez de utilizarem apenas bancos de dados para identificar compostos bioativos, quantificaram 9 compostos no plasma de ratos com depressão induzida, tratados oralmente com o fitoterápico. Essa escolha se baseou na hipótese de que esses compostos, por serem quantificáveis no plasma, teriam maior atividade biológica e biodisponibilidade. Entre os compostos, destacaram-se os flavonoides nobiletina, hesperetina, hesperidina e naringina, provenientes da tangerina, que mostraram 26, 12, 10 e 6 alvos antidepressivos, respectivamente. Além desses, o ácido

glicirrízico do alcaçuz apresentou 20 alvos, seguido do ácido ferúlico do *Cyperus* com 18 alvos, albiflorina da peônia com 12 alvos, hidrato de meranzina da laranja-da-terra com 2 alvos e saicosaponina A do *Bupleurum* com 5 alvos. A análise em redes revelou que esses compostos impactam diversas vias de sinalização, principalmente relacionadas à função sináptica e à liberação de neurotransmissores no hipocampo, além de regularem o transporte intracelular, o transporte mediado por vesículas na sinapse, o transporte citosólico e o transporte de vesículas sinápticas. A validação do mecanismo de ação foi fundamentada em estudos proteômicos disponíveis na literatura, os quais demonstraram que o fitoterápico exerce efeitos principalmente na função sináptica e na liberação de neurotransmissores no hipocampo, além de regular o transporte intracelular, o transporte mediado por vesículas na sinapse, o transporte citosólico e o transporte de vesículas sinápticas.

A presença de quantidades anormais de DNA mitocondrial, danos oxidativos, disfunção e alterações na ultraestrutura mitocondrial têm sido fortemente associadas ao desenvolvimento da depressão. Estudos demonstraram que a formulação chinesa Xiaoyao San melhora disfunções no ciclo de Krebs (TCA) mitocondrial no hipocampo de ratos submetidos ao estresse leve crônico imprevisível. Para investigar os alvos moleculares e os componentes ativos desse fitoterápico, composto por *Paeonia alba* (Paeoniaceae), *Bupleurum* (Apiaceae), *Poria* (Polyporaceae), *Atractylodis macrocephala* (Asteraceae), *Angelica sinensis* (Apiaceae), *Glycyrrhiza* (Fabaceae), *Zingiber officinale* (gengibre, Zingiberaceae), e *Mentha* (Menta, Lamiaceae), Tian et al. (2024) integraram técnicas de metabolômica com isótopos estáveis, EFR e microscopia eletrônica de transmissão. Os resultados mostraram que a formulação atua na restauração do ciclo TCA, normalizando os níveis de metabólitos essenciais como ácido cítrico, ácido fumárico, glutamato e ácido succínico. Análises de ancoragem molecular identificaram a enzima piruvato carboxilase como principal alvo de modulação do ciclo TCA, sendo que as plantas *Glycyrrhiza*, *Bupleurum*, *Mentha* e o flavonoide troxerutina foram apontados como os principais contribuintes para essa ação. Além disso, foi observada uma correlação significativa entre os níveis de ácido cítrico, glutamato e ácido succínico com o metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos, corroborando o modo de ação proposto para o fitoterápico.

Na *Hemerocallis fulva* (lírio, Asphodelaceae), foram identificados 18 alvos e 12 compostos ativos com potencial para o tratamento da depressão. Entre esses compostos, destacaram-se a naringina e a hesperidina, também presentes na tangerina, além de outros flavonoides, ácido alfa-linolênico e taninos. Análises de rede mostraram que esses compostos modulam diversas vias biológicas, incluindo o metabolismo de aminoácidos como arginina, fenilalanina, prolina, tirosina e triptofano, além de sinapses serotoninérgica e dopaminérgica. As vias de sinalização do fator induzível por hipóxia (HIF-1) e de cálcio também foram influenciadas, sugerindo múltiplos mecanismos de ação sinérgicos e multifacetados (Ma et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A etnofarmacologia em rede, integrada às ciências ômicas, oferece uma estrutura abrangente para desvendar os mecanismos multifacetados de ação dos fitoterápicos com propriedades antidepressivas. Essa abordagem une conhecimentos tradicionais, identificação de compostos bioativos, mapeamento de alvos moleculares e análise de vias biológicas, permitindo explorar as interações complexas e os efeitos sinérgicos que potencializam a eficácia terapêutica das plantas medicinais.

A etnofarmacologia em rede, é um método inovador, abrindo caminho para o desenvolvimento de terapias antidepressivas mais eficazes e direcionadas. Neste contexto, a flora brasileira apresenta um vasto potencial, especialmente no âmbito do Programa de Práticas Integrativas e Complementares (PICs) do Sistema Único de Saúde (SUS).

A estratégia discutida nesta revisão pode não apenas complementar estudos convencionais, mas também promover inovações significativas no uso racional de diversas espécies brasileiras amplamente conhecidas pela eficácia antidepressiva comprovada pelo uso popular. Exemplos incluem a *Schinus terebinthifolius* (Aroeira vermelha, Anacardiaceae) (Patočka; Almeida, 2017), *Justicia secunda* (Sanguinária, Acanthaceae) (Braz et al., 2024), *Trichilia catigua* (Catuaba, Meliaceae) (Campos et al., 2005), *Ptychopetalum olacoides* (Marapuama, Olacaceae) (Piato et al., 2009), *Lafoensia pacari* (Dedaleiro, Lythraceae) (Galdino et al., 2009), *Eugenia brasiliensis* (Grumixama, Myrtaceae) (Colla et al., 2012), entre outras (Rodrigues; Carlini, 2006; Mendes; Carlini, 2007; Otsuka et al., 2010; Santos et al., 2018; Cavichioli et al., 2022).

A aplicação da abordagem discutida nessa revisão pode, assim, enriquecer a pesquisa e possibilitar o desenvolvimento de tratamentos antidepressivos inovadores a partir da biodiversidade brasileira.

Referências

- BRAZ, D. M. et al. Folk medicine, biological activity, and chemical profiles of Brazilian Acanthaceae (Lamiales) - A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, [S.I.], v. 327, p. 117980, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2024.117980>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38453098/>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- CAMPOS, M. M. et al. Antidepressant-like effects of *Trichilia Catigua* (Catuaba) extract: Evidence for dopaminergic-mediated mechanisms. *Psychopharmacology*, [S.I.], v. 182, n. 1, p. 45–53, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-005-0052-1>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15991001/>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- CAVALCANTE, L. T. C.; OLIVEIRA, A. A. S. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicologia em Revista*, Belo Horizonte, v. 26, n. 1, p. 83-102, 2020. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org/pdf/per/v26n1/v26n1a06.pdf>. Acesso em: 9 Nov. 2024.
- CAVICHIOLE, N. et al. Antidepressant-like effect and phenolic profile of Brazilian native and exotic species from *Psidium* genus. *Chemistry & Biodiversity*, [S.I.], v. 19, n. 11, p. e202200242, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200242>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202200242>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- CHANDRAN, U. et al. Network Pharmacology. In: PATWARDHAN, B.; CHAGUTURU, R. (Orgs.). *Innovative Approaches in Drug Discovery: Ethnopharmacology, Systems Biology and Holistic Targeting*. Elsevier, 2017. p. 127–164. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801814-9.00005-2>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128018149/innovative-approaches-in-drug-discovery#book-info>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CHEN, J. et al. Integration of non-targeted metabolomics and targeted quantitative analysis to elucidate the synergistic antidepressant effect of *Bupleurum chinense* DC - *Paeonia lactiflora* Pall herb pair by regulating purine metabolism. **Frontiers in Pharmacology**, [S.I.], v. 13, p. 900459, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.900459>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.900459/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

COLLA, A. R. S. et al. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) in the tail suspension test in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 143, n. 2, p. 720–731, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.038>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874112005181?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

DENG, M. et al. A Serum pharmacochemistry and network pharmacology-based approach to study the anti-depressant effect of Chaihu-Shugan San. **Combinatorial Chemistry & HighThroughput Screening**, [S.I.], v. 28, n. 3, p. 533–550, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0113862073285198240322072301>. Disponível em: 27 nov. 2024.

EFFERTH, T.; KOCH, E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. **Current Drug Targets**, [S.I.], v. 12, n. 1, p. 122–132, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138945011793591626>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/17878>. Acesso em: 27 nov. 2024

FARAHANI, M. S. et al. Plant-derived natural medicines for the management of depression: An overview of mechanisms of action. **Reviews in the Neurosciences**, [S.I.], v. 26, n. 3, p. 305–321, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2014-0058>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2014-0058/html>. Acesso em: 27 nov. 2024.

FENG, Y. et al. Multi-omics reveals the mechanisms of antidepressant-like effects of the low polarity fraction of Bupleuri Radix. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 256, p. 112806, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2020.112806>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874119349566?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

GALDINO, P. M. et al. Antidepressant-like effect of Lafoensia pacari A. St.-Hil. Ethanolic extract and fractions in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 124, n. 3, p. 581–585, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2009.05.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874109002864?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Review Drug Discovery**, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 111–129, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4510>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd4510>. Acesso em: 27 nov. 2024.

HOPKINS, A. L. Network Pharmacology. **Nature Biotechnology**, [S.I.], v. 25, n. 10, p. 1110–1111, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1007-1110>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt1007-1110>. Acesso em: 27 nov. 2024.

HOPKINS, A. L.; MASON, J. S.; OVERINGTON, J. P. Can We Rationally Design Promiscuous Drugs? **Current Opinion in Structural Biology**, [S.I.], v. 16, n. 1, p. 127–136, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2006.01.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959440X06000157?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LIANG, L. et al. Integrating molecular biology and network pharmacology to analyze the antidepressant mechanism of *Glycyrrhiza glabra*. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, [S.I.], Online ahead of print, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0113862073295662240715070530>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/141811>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LI, C. et al. Single-cell multi-omics in the medicinal plant *Catharanthus roseus*. **Nature Chemical Biology**, [S.I.], v. 19, n. 8, p. 1031–1041, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41589-023-01327-0>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41589-023-01327-0>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LI, S. et al. Editorial: Network pharmacology and AI. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 307, p. 1162260, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116260>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874123001289?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LIN, S. et al. Detection of the role of intestinal flora and tryptophan metabolism involved in antidepressant-like actions of crocetin based on a multi-omics approach. **Psychopharmacology**, [S.I.], v. 239, n. 11, p. 3657–3677, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-022-06239-w>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-022-06239-w>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MA, T. et al. A Combined network pharmacology and molecular docking approach to investigate candidate active components and multitarget mechanisms of *Hemerocallis* flowers on antidepressant effect.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, [S.I.], v. 2021, p. 7127129, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/7127129>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/7127129>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MENDES, F. R.; CARLINI, E. A. Brazilian plants as possible adaptogens: An ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 109, n. 3, p. 493–500, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2006.08.024>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874106004223?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S.I.], v. 21, p. 24–40, 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/?lang=pt>. Acesso em: 27 nov. 2024.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US). COMMITTEE ON METAGENOMICS: CHALLENGES AND FUNCTIONAL APPLICATIONS. **The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Microbial Planet**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2007. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54006/pdf/Bookshelf_NBK54006.pdf. Acesso em: 9 Nov. 2024.

NOOR, F. et al. Network pharmacology approach for medicinal plants: Review and assessment. **Pharmaceuticals**, [S.I.], v. 15, n. 5, p. 572, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15050572>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/5/572>. Acesso em: 27 nov. 2024.

OTSUKA, R. D. et al. Psychoactive plants described in a Brazilian literary work and their chemical compounds. **Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry**, [S.I.], v. 10, n. 3, p. 218–237, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1871524911006030218>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/31638>. Acesso em: 27 nov. 2024.

PATOČKA, J.; ALMEIDA, J. D. Brazilian pepper tree: Review of pharmacology. **Military Medical Science Letters**, [S.I.], v. 86, n. 1, p. 32–41, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.31482/mmsl.2017.005>. Disponível em: https://mmsl.cz/artkey/mms-201701-0005_brazilian-pepper-tree-review-of-pharmacology.php. Acesso em: 27 nov. 2024.

PATWARDAHAN, B.; CHANDRAN, U. Network ethnopharmacology approaches for formulation discovery. **Indian Journal of Traditional Knowledge**, [S.I.], v. 14, n. 4, p. 574–580, 2015. Disponível em: [https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/33019/1/IJTK%2014\(4\)%20574-580.pdf](https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/33019/1/IJTK%2014(4)%20574-580.pdf). Acesso em: 9 Nov. 2024.

PIATO, A. L. et al. Antidepressant profile of *Ptychopetalum olacoides* Bentham (Marapuama) in mice. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 4, p. 519–524, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2664>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2664>. Acesso em: 27 nov. 2024.

POINSON, T. et al. Working with omics data: An interdisciplinary challenge at the crossroads of biology and computer science. In: COLLIOT, O (Ed.). **Machine Learning for Brain Disorders**. New York, NY: Humana, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597481/pdf/Bookshelf_NBK597481.pdf. Acesso em: 9 Nov. 2024

RAYAN, N. A. et al. Integrative multi-omics landscape of fluoxetine action across 27 brain regions reveals global increase in energy metabolism and region-specific chromatin remodelling. **Molecular Psychiatry**, [S.I.], v. 27, n. 11, p. 4510–4525, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-022-01725-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01725-1>. Acesso em: 27 nov. 2024.

RODRIGUES, E.; CARLINI, E. A. Plants with possible psychoactive effects used by the Krahô Indians, Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.I.], v. 28, n. 4, p. 277–282, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462006005000014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/csT4WBdWNHmrstKQFCNDsVt/?lang=en>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SAHOO, S.; BRIJESH, S. Pharmacogenomic Assessment of Herbal Drugs in Affective Disorders. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.I.], v. 109, p. 1148–1162, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioph.2018.10.135>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218368859?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SANTOS, E. R. Q. et al. Linalool-rich essential oils from the Amazon display antidepressant-type effect in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 212, p. 43–49, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874117322444?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SHEFFLER, Z. M.; PATEL, P.; ABDIJADID, S. Antidepressants. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>. Acesso em: 2 Set. 2024.

STEFAN, S. M.; RAFEHI, M. Medicinal polypharmacology – a scientific glossary of terminology and concepts. **Frontiers in Pharmacology**, [S.I.], v. 15, p. 1419110, 2024. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2024.1419110>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1419110/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SUN, Y.; ZHAO, J.; RONG, J. Dissecting the molecular mechanisms underlying the antidepressant activities of herbal medicines through the comprehensive review of the recent literatures. **Frontiers in Psychiatry**, [S.I.], v. 13, p. 1054726, 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1054726>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyg.2022.1054726/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SUN, Z. et al. Integrated single-cell RNA-Seq and ATAC-Seq reveals heterogeneous differentiation of CD4 naive T cell subsets is associated with response to antidepressant treatment in major depressive disorder. **Advancement of Science**, [S.I.], v. 11, n. 30, p. e2308393, 2024. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/advs.202308393>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202308393>. Acesso em: 27 nov. 2024.

TIAN, J. et al. Stable isotope tracer technique and network pharmacology to reveal antidepressant targets and active components of Xiaoyao San. **Chemistry & Biodiversity**, [S.I.], v. 21, n. 4, p. e202301736, 2024. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202301736>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202301736>. Acesso em: 27 nov. 2024.

VAILATI-RIBONI, M.; PALOMBO, V.; LOOR, J. J. What are omics sciences? In: AMETAJ, B. N. (Ed.). **Periparturient Diseases of Dairy Cows**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 1–7. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-43033-1_1. Acesso em: 27 nov. 2024.

WANG, K. et al. Computational network pharmacology-based strategy to capture key functional components and decode the mechanism of Chai-Hu-Shu-Gan-San in treating depression. **Frontiers in Pharmacology**, [S.I.], v. 12, p. 782060, 2021. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.782060>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.782060/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WANG, Q. et al. Targeting hippocampal phospholipid and tryptophan metabolism for antidepressant-like effects of albiflorin. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, [S.I.], v. 92, p. 153735, 2021. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153735>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711321002786?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WANG, S. et al. The evolution of single-cell RNA sequencing technology and application: Progress and perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.I.], v. 24, n. 3, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032943>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2943>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depressive disorder (depression)**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 2 Set. 2024.

WU, S. et al. Single-cell RNA sequencing facilitates the elucidation of the complete biosynthesis of the antidepressant hyperforin in St. John's Wort. **Molecular Plant**, [S.I.], v. 17, n. 9, p. 1439-1457, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molp.2024.08.003>. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-plant/abstract/S1674-2052\(24\)00258-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1674205224002582%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-plant/abstract/S1674-2052(24)00258-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1674205224002582%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 27 nov. 2024.

XIA, N. et al. Deciphering the antidepressant effects of Rosa damascena essential oil Mediated through the serotonergic synapse signaling pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.I.], v. 328, p. 118007, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2024.118007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874124003064?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

YANG, L. et al. From single- to multi-omics: Future research trends in medicinal plants. **Briefings in Bioinformatics**, [S.I.], v. 24, n. 1, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bib/bbac485>. Disponível em: <https://academic.oup.com/bib/article/24/1/bbac485/6840072>. Acesso em: 27 nov. 2024.

YU, M. et al. A novel antidepressant homogeneous polysaccharide YLP-1 from *Millettia pulchra* ameliorates tryptophan metabolism and SCFAs through modulating gut microbiota. **Carbohydrate Polymers**, [S.I.], v. 344, p. 122527, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122527>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861724007537?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

ZHAO, X. et al. Network pharmacology prediction and experimental validation of *Trichosanthes-Fritillaria thunbergii* action mechanism against lung adenocarcinoma. **Journal of Visualized Experiments (JoVE)**, [S.I.], v. 193, p. e64847, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.3791/64847-v>. Disponível em: <https://app.jove.com/v/64847/network-pharmacology-prediction-experimental-validation-trichosanthes>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MEDICINAE PLANTAE



<https://www.medicinaeplantae.org>