

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Solanum paniculatum*
(JURUBEBA)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2012

Brasília

2015

FICHA DE CATALOGAÇÃO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Aspecto geral da espécie adulta <i>Solanum paniculatum</i> L.....	1
Figura 2 - Exemplares de exsicata da espécie <i>Solanum paniculatum</i> L.	2
Figura 3 - Mapa de distribuição da espécie <i>Solanum paniculatum</i> L. no mundo.	3
Figura 4 - Mapa de distribuição da espécie <i>Solanum paniculatum</i> L. no Brasil.	3
Figura 5 - Mapa de distribuição da espécie <i>Solanum paludosum</i> M. no mundo.	4
Figura 6 - Mapa de distribuição da espécie <i>Solanum paludosum</i> M. no Brasil. .	4
Figura 7 - Corte transversal do caule de <i>Solanum paniculatum</i> L.	6
Figura 8 - Detalhe de corte transversal do caule de <i>Solanum paniculatum</i> L. ...	7
Figura 9 - Corte transversal na região mediana da nervura central de folhas de <i>Solanum paniculatum</i> L.....	7
Figura 10 - Corte transversal na região do limbo de <i>Solanum paniculatum</i> L. ...	8
Figura 11 - Tricomas de <i>Solanum paniculatum</i> L (15).....	8
Figura 12 - Estruturas das substâncias identificadas de <i>Solanum paniculatum</i> L.	11
Figura 13 - Estruturas das substâncias identificadas de <i>Solanum paniculatum</i> L.	12
Figura 14 - Estruturas das substâncias identificadas de <i>Solanum paniculatum</i> L.	13
Figura 15 - Cromatograma da fração hexano do extrato metanólico de <i>S.</i> <i>paniculatum</i> L.....	14
Figura 16 - Cromatograma da fração volátil dos frutos de <i>S.paniculatum</i>	18
Figura 17 - Cromatograma do óleo essencial da folhas de <i>S. paniculatum</i> L. ...	20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Substâncias identificadas em uma amostra da fração hexano de <i>S. paniculatum</i> L.....	14
Quadro 2 - Composição do óleo obtido de folhas intactas e submetidas a danos mecânicos de <i>S. paniculatum</i> L.....	17
Quadro 3 - Substâncias identificadas na fração volátil dos frutos de <i>S. paniculatum</i> L.....	19
Quadro 4 - Substâncias identificadas na fração volátil das folhas de <i>S. paniculatum</i>	21
Quadro 5 - Estudos de toxicidade de doses repetidas de <i>Solanum paniculatum</i> L. encontrados na literatura pesquisada.	26
Quadro 6 - Atividade farmacológica <i>in vitro</i> de <i>S. paniculatum</i> L.....	32
Quadro 7 - Atividade farmacológica <i>in vivo</i> de <i>S. paniculatum</i> L.....	36
Quadro 8 - Medicamentos registrados na ANVISA com a espécie <i>Solanum paniculatum</i> L.....	40

ABREVIATURAS

Anvisa: Agência nacional de vigilância sanitária

BHV-1: Vírus da herpes bovino

CIM: Concentração inibitória mínima

CG-MS: Cromatografia acoplado a espectrometria de massas

DL₅₀: Dose letal de 50%

DMSO: Dimetilsulfóxido

DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazila

HHV: Vírus da herpes humana

IC₅₀: Concentração inibitória de 50%

Min.: Minuto

mL: Mililitro

mg: Miligrama

ppm: Partes por milhão

Tr: Tempo de retenção

µg: Micrograma

%: porcentagem

SUMÁRIO

1	IDENTIFICAÇÃO	1
1.1	NOMENCLATURA BOTÂNICA.....	1
1.2	SINONÍMIA BOTÂNICA	1
1.3	FAMÍLIA	1
1.4	FOTO DA PLANTA	1
1.5	NOMENCLATURA POPULAR	2
1.6	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	2
1.7	OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS.....	3
2.	INFORMAÇÕES BOTÂNICAS.....	5
2.1	PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	5
2.2	DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	5
2.3	DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	5
2.4	INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES.....	8
3.	CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	9
3.1	ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL.....	9
3.1.1	Caracteres organolépticos	9
3.1.2	Resquisitos de pureza	9
3.1.2.1	<i>Perfil de contaminantes comuns</i>	9
3.1.2.2	<i>Microbiológico</i>	9
3.1.2.3	<i>Teor de umidade</i>	9
3.1.2.4	<i>Metal pesado</i>	9
3.1.2.5	<i>Resíduos químicos</i>	9
3.1.2.6	<i>Cinzas</i>	9
3.1.3	Granulometria	10
3.1.4	Prospecção fitoquímica	10
3.1.5	Testes físico-químicos	10
3.1.6	Testes de identificação.....	10
3.1.7	Testes de quantificação.....	13
3.1.7.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	13
3.1.8	Outras informações úteis para o controle de qualidade.....	15

3.2	DERIVADO VEGETAL	15
3.2.1	Descrição	15
3.2.2	Método de extração.....	15
3.2.3	Caracteres organolépticos	15
3.2.4	Requisitos de pureza	15
3.2.4.1	<i>Perfil de contaminantes comuns</i>	15
3.2.4.2	<i>Microbiológico</i>	16
3.2.4.3	<i>Teor de umidade</i>	16
3.2.4.4	<i>Metal pesado</i>	16
3.2.4.5	<i>Resíduos químicos</i>	16
3.2.5	Testes físico-químicos	16
3.2.6	Prospecção fitoquímica	16
3.2.7	Testes de identificação	16
3.2.8	Testes de quantificação.....	17
3.2.8.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	17
3.3	PRODUTO FINAL.....	21
3.3.1	Forma farmacêutica	21
3.3.2	Testes específicos por forma farmacêutica.....	21
3.3.3	Requisitos de pureza	21
3.3.4	Resíduos químicos.....	21
3.3.5	Prospecção fitoquímica	21
3.3.6	Testes de identificação	21
3.3.7	Testes de quantificação.....	22
3.3.7.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	22
4.	INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA	22
4.1	USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS.....	22
4.2	PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	22
4.3	ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS.....	23
4.3.1	Estudos toxicológicos	23
4.3.1.1	<i>Toxicidade Aguda</i>	23
4.3.1.2	<i>Toxicidade Subcrônica</i>	23
4.3.1.3	<i>Toxicidade Crônica</i>	24
4.3.1.4	<i>Genotoxicidade</i>	28

4.3.1.5	<i>Sensibilização Dérmica</i>	28
4.3.1.6	<i>Irritação Cutânea</i>	28
4.3.1.7	<i>Irritação Ocular</i>	28
4.3.2	Estudos farmacológicos	29
4.3.2.1	<i>Ensaio in vitro</i>	29
4.3.2.1.1	<i>Atividade Antitumoral</i>	29
4.3.2.1.2	<i>Atividade Antioxidante</i>	29
4.3.2.1.3	<i>Atividade Antimicrobiana</i>	29
4.3.2.2	<i>Ensaio in vivo</i>	33
4.3.2.2.1	<i>Proteção Gástrica</i>	33
4.3.2.3	<i>Ensaio ex vivo</i>	37
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS.....	37
4.4.1	Fase I.....	37
4.4.2	Fase II.....	37
4.4.3	Fase III	37
4.4.4	Fase IV	37
4.4.5	Estudos Observacionais.....	37
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	38
4.5.1	Vias de Administração	38
4.5.2	Dose Diária.....	38
4.5.3	Posologia (Dose e Intervalo)	38
4.5.4	Período de Utilização.....	38
4.5.5	Contra Indicações.....	38
4.5.6	Grupos de Risco	38
4.5.7	Precauções de Uso	38
4.5.8	Efeitos Adversos Relatados.....	38
4.5.9	Interações Medicamentosas	39
4.5.9.1	<i>Descritas</i>	39
4.5.9.2	<i>Potenciais</i>	39
4.5.10	Informações da Superdosagem.....	39
4.5.10.1	<i>Descrição do quadro clínico</i>	39
4.5.10.2	<i>Ações a serem tomadas</i>	39
5.	INFORMAÇÕES GERAIS	39

5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA.....	39
5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	39
5.3	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	40
5.4	ROTULAGEM	40
5.5	MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS.....	40
5.6	PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....	40
	REFERÊNCIAS	42

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Solanum paniculatum L (1, 2).

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Solanum chloroleucum Dunal (1, 2).

Solanum jubeba Vell (1, 2).

Solanum macronema Sendtn (1, 2).

Solanum manoelii Moric (1, 2).

Solanum mutabile Witasek (1, 2).

1.3 FAMÍLIA

Solanaceae (1).

1.4 FOTO DA PLANTA



Figura 1 - Aspecto geral da espécie adulta *Solanum paniculatum* L.

Fonte: <http://www.rain-tree.com/Plant-Images/jurubeba-pic.htm#.VJREmsBw>



Figura 2 - Exemplos de exsicata da espécie *Solanum paniculatum* L.

Fonte: Foto retirada por Vinícius Bednarczuk de Oliveira no Museu Botânico de Curitiba.

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

No Brasil, a espécie *Solanum paniculatum* L. é conhecida popularmente como jurubeba, jurubeba verdadeira, jubeba, juripeba, jurupeba, juripiba, jurubebinha, jupeba, juvena, juína, juna e juuína (3-9).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Nativa do Brasil, a espécie é encontrada nas regiões: Norte (Pará), Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe), Centro-oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo), Sul (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina) (figura 3 e 4). (3, 10-13)



Figura 3 - Mapa de distribuição da espécie *Solanum paniculatum* L. no mundo.

Fonte: <http://www.tropicos.org/MapsCountry.aspx?maptype=4&lookupid=29600133>



Figura 4 - Mapa de distribuição da espécie *Solanum paniculatum* L. no Brasil.

Fonte: <http://reflora.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB14821>

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

Uma das espécies utilizadas como substitutas da *S. paniculatum* L., principalmente na atividade hipotensora, é a espécie *Solanum paludosum* M.

conhecida popularmente como jurubeba-roxa. As duas espécies são pertencentes a família Solanaceae e ao gênero *Solanum*, porém é importante diferenciar as duas espécies tendo em vista que podem apresentar atividades farmacológicas diferentes (14). A figura 5 e 6 mostra o mapa da distribuição geográfica da espécie *S. paludosum*.



Figura 5 - Mapa de distribuição da espécie *Solanum paludosum* M. no mundo.

Fonte: <http://tropicos.org/MapsCountry.aspx?maptype=4&lookupid=29605266>



Figura 6 - Mapa de distribuição da espécie *Solanum paludosum* M. no Brasil.

Fonte: <http://reflora.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB14820>

2. INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

O material vegetal de interesse farmacológico são as raízes, caule, folhas e frutos (7, 8, 15).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A raiz é constituída de pedaços tortuosos, que mostram um diâmetro de até 3 cm, uma superfície rugosa, de cor cinzento-pardacente clara, suja, levemente sulcada no sentido longitudinal, com algumas fendas transversais e várias radículas ou cicatrizes deixadas pela sua queda. Sua secção transversal deixa ver uma casca estreita e um lenho muito desenvolvido, levemente estriado radialmente até o centro e de cor branco-amarelada (7).

O caule apresenta-se muito semelhante a raiz, o diâmetro das secções transversais podem atingir até 8 cm; os pedaços não são tortuosos; a superfície da casca é menos sulcada no sentido longitudinal, não mostrando cicatrizes de radículas, porém numerosas lenticelas em forma de pequenas verrugas achatadas e, abaixo do súber, mesmo em pedaços maiores, tecido com clorofila, com coloração verde, quando se afasta do súber, uma medula bem desenvolvida (7).

As flores monoclinas e estaminadas, cálice campanulado, sépalas soldadas na base, tubo 2,0-2,5 mm compr., lobos 1,5-2,5 mm compr., triangular-acuminados; corola rotáceo-estrelada, plicada, cerúlea, lilás ou alva, pétalas soldadas na base, tubo 2,0-3,0 mm compr., lobos 5,0-1,2 cm compr., triangular-lanceolados; filetes 1,8-2,0 mm compr., anteras 0,8-1,0 cm compr., linear-lanceoladas; ovário subgloboso, 1,5-1,8 mm diâm., piloso no 1/4 apical, estilete estrelado-piloso na base, 1,0-1,2 cm nas flores monoclinas, 0,4-0,5 cm nas estaminadas (16).

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A raiz possui o súber pouco desenvolvido, formado de células com estrutura típica. O parênquima cortical contém na sua parte externa várias células esclerosas amarelas, de paredes um tanto espessadas, estratificadas e canaliculadas, e de lúmen bastante largo; é limitado no periciclo por uma faixa

larga, interrompida de espaço em espaço, composta de 5 a 7 fileiras de células esclerosas, caniculadas e de lúmen estreito, de paredes muito espessa. O floema, atravessado por raios medulares estreitos, é um tanto espesso e formado de pequenas células de paredes finas, regularmente dispostas em filas radiais. A zona cambial é delgada. No feloderma, no parênquima cortical e no floema composto por numerosas células longitudinalmente alongadas, cheias de areia de oxalato de cálcio. O lenho é formado por raios de xilema que se revezam com raios medulares estreitos, constituídos em geral de duas fileiras de células espessadas e canaliculadas. Nos raios vasculares, um forte tecido constituído de fibras lenhosas e, neste, vasos isolados ou agrupados em pequeno numero, envolvidos por células parenquimáticas espessadas e canaliculadas; os vasos mostram espessamentos areolados ou retiulados. O caule apresenta estrutura muito semelhante, porém no periciclo algumas fibras muito brancas, muito espessadas, tais fibras existem também na periferia da medula, acompanhando os vasos crivosos. Também na medula se encontram células com areia de oxalato de cálcio (7).

As figuras de 7 a 11 sobre a caracterização anatômica do caule e folha de *Solanum paniculatum* foram obtidas a partir do trabalho realizado por Coutinho (2009) (17).

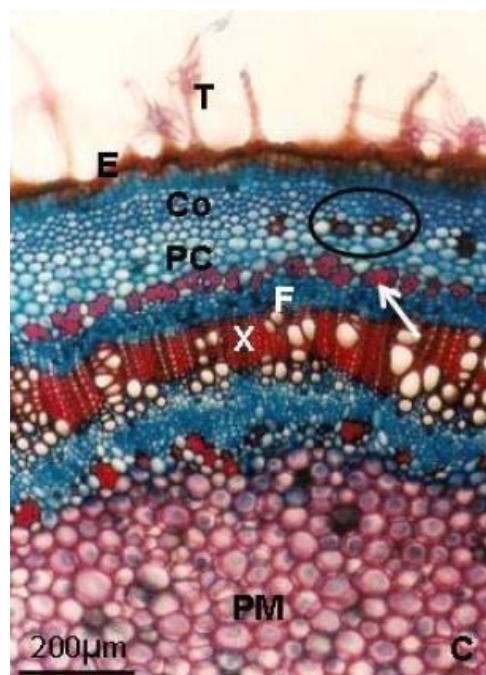


Figura 7 - Corte transversal do caule de *Solanum paniculatum* L.

Tricoma (T), Epiderme (E), Colênquima (Co), Parênquima Cortical (PC), Floema (F), Xilema (X), Parênquima Medular (PM), Fibras (seta), Esclereídes (elipse) (17).

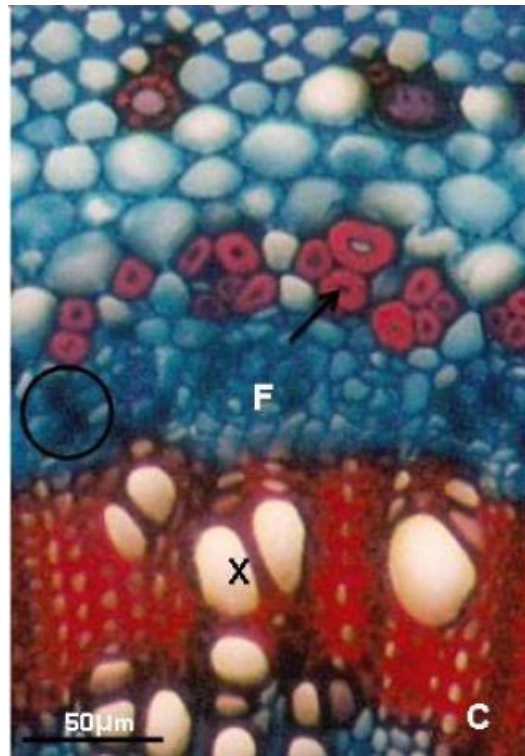


Figura 8 - Detalhe de corte transversal do caule de *Solanum paniculatum* L. Floema (F), Xilema (X), Fibras (seta), Idioblastos cristalíferos (círculo) (17).

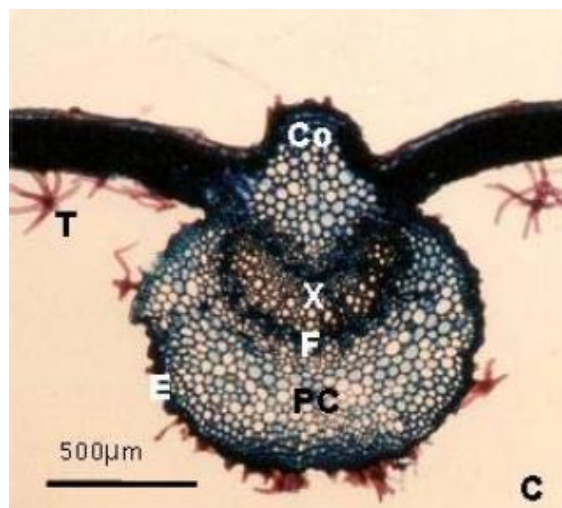


Figura 9 - Corte transversal na região mediana da nervura central de folhas de *Solanum paniculatum* L.

Tricoma (T), Epiderme (E), Colênquima (Co), Parênquima Cortical (PC), Floema (F), Xilema(X) (17).

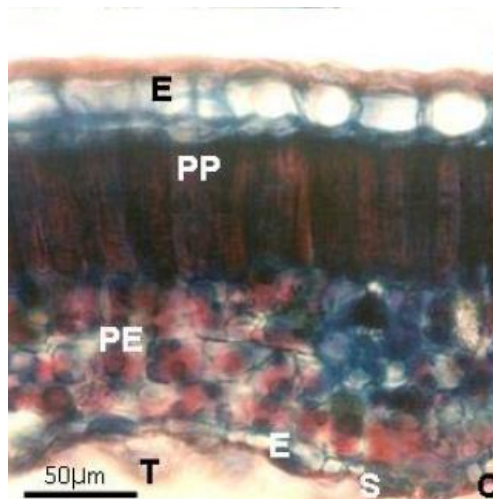


Figura 10 - Corte transversal na região do limbo de *Solanum paniculatum* L. Tricoma (T), Epiderme (E), Parênquima Paliçádico (PP), Parênquima Esponjoso (PE), Estômato (S) (17).



Figura 11 - Tricomas de *Solanum paniculatum* L (17).

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3. CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

A planta é descrita na Farmacopeia Brasileira como inodora com sabor amargo (7).

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.6 Cinzas

As cinzas totais incluem cinzas fisiológicas e não fisiológicas e são de, no máximo, 14% (7). Para determinação das cinzas totais em plantas, foram encontradas duas metodologias bastante semelhantes, o da Farmacopeia Brasileira e do guia de controle de qualidade para plantas pertencente a WHO. Abaixo descrevemos o método da Farmacopeia brasileira.

Determinação de cinzas totais. Pesar, exatamente, cerca de 3 g da amostra pulverizada, ou a quantidade especificada na monografia, transferir para cadinho

(de silício ou platina) previamente tarado. Distribuir a amostra uniformemente no cadinho e incinerar aumentando, gradativamente, a temperatura até, no máximo, 600 ± 25 °C, até que todo o carvão seja eliminado. Um gradiente de temperatura (30 minutos a 200 °C, 60 minutos a 400 °C e 90 minutos a 600 °C) pode ser utilizado. Resfriar em dessecador e pesar. Nos casos em que o carvão não puder ser eliminado totalmente, resfriar o cadinho e umedecer o resíduo com cerca de 2 mL de água ou solução saturada de nitrato de amônio. Evaporar até secura em banho-maria e em seguida, sobre chapa quente, e incinerar até peso constante. Calcular a porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar.

3.1.3 Granulometria

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.4 Prospecção fitoquímica

Os testes de identificação dos constituintes químicos presentes na espécie vegetal identificaram que a espécie apresenta alcaloides, saponinas, glicosídeos, mucilagem, resinas, ceras e ácidos orgânicos (10, 18).

3.1.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.6 Testes de identificação

Foram identificadas as substâncias neotigogenin (19), sapogenina nitrogenada esteroidal paniculidina (1), saponina jurubina (2), e os alcalóides solamargina (3), solanina (4) e solanidina (5). Das folhas da espécie foram isolados dois glicosídeos espirostânicos denominados paniculonina A (6) e B (7), e as geninas neoclorogenina (8) e paniculogenina (9). O alcaloide solanina (4), característico do gênero *Solanum*, foi encontrado nas folhas e flores, além dos esteroides B-sitosterol (10), estigmasterol (11), a β -D-xylopyranosyl-(1^{'''} → 3^{'''})- β -D-quinovopyranosyl e diogesnin (13) as estruturas químicas podem ser visualizadas nas figuras 12, 13 e 14. (3, 6, 19-26)

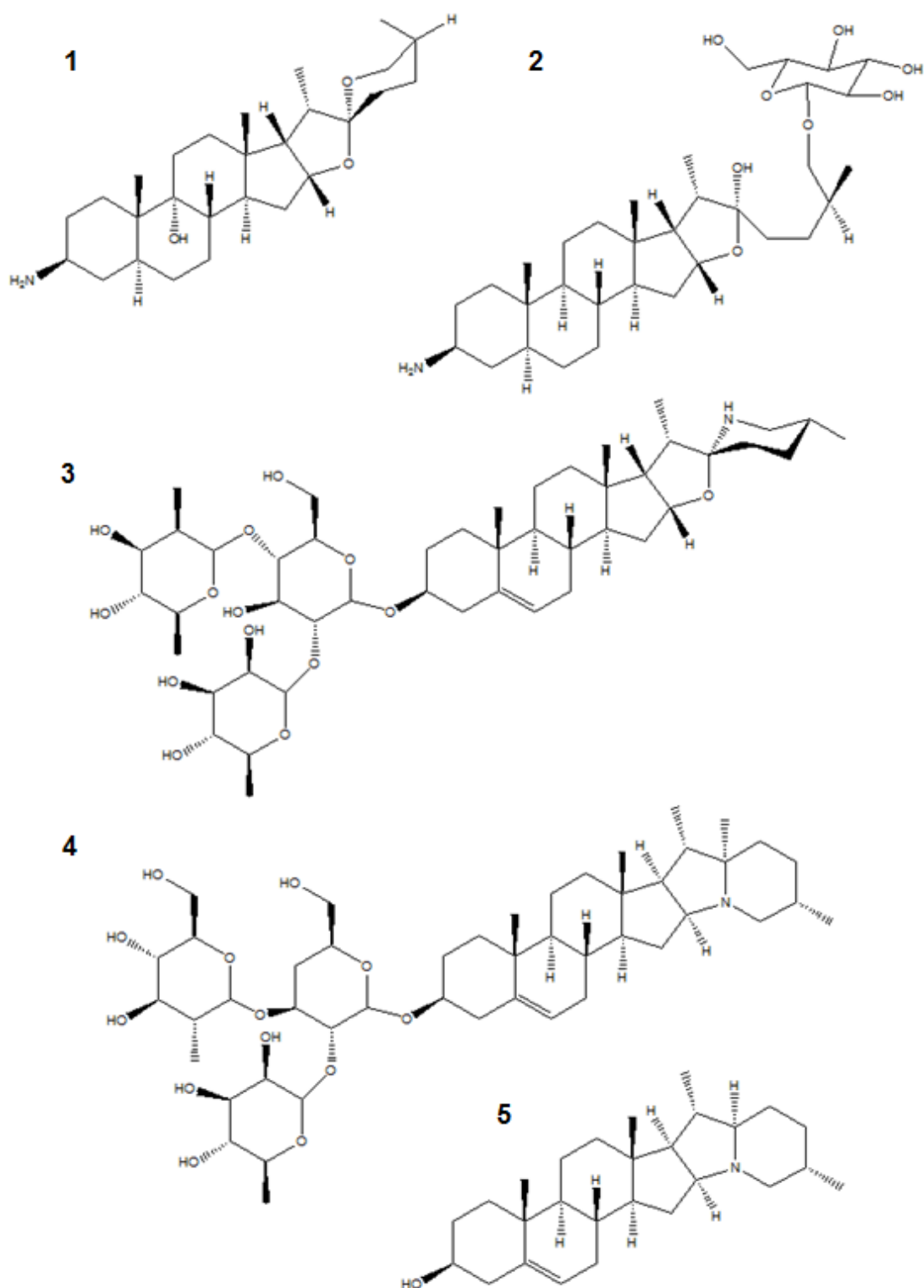


Figura 12 - Estruturas das substâncias identificadas de *Solanum paniculatum* L.

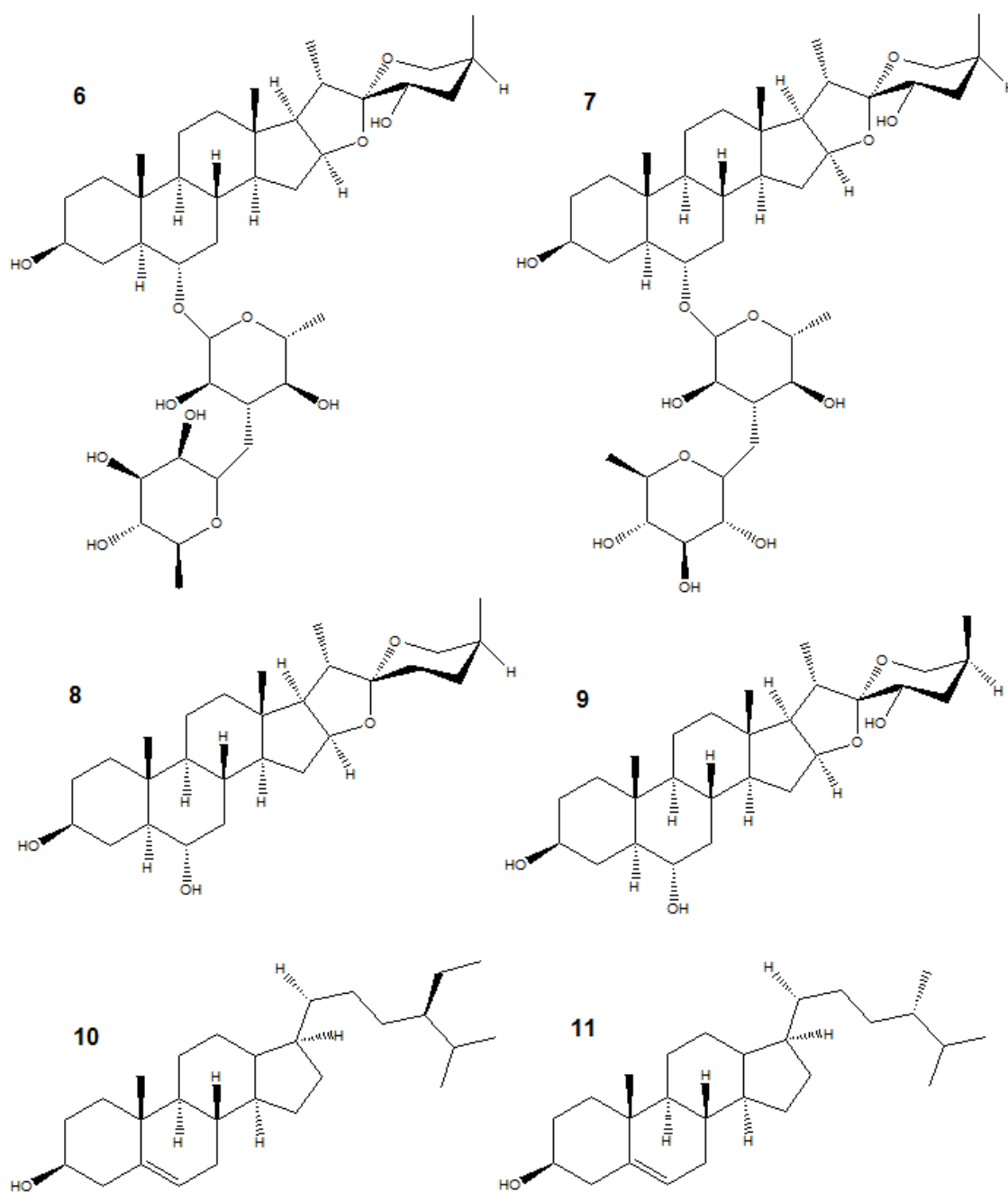


Figura 13 - Estruturas das substâncias identificadas de *Solanum paniculatum* L.

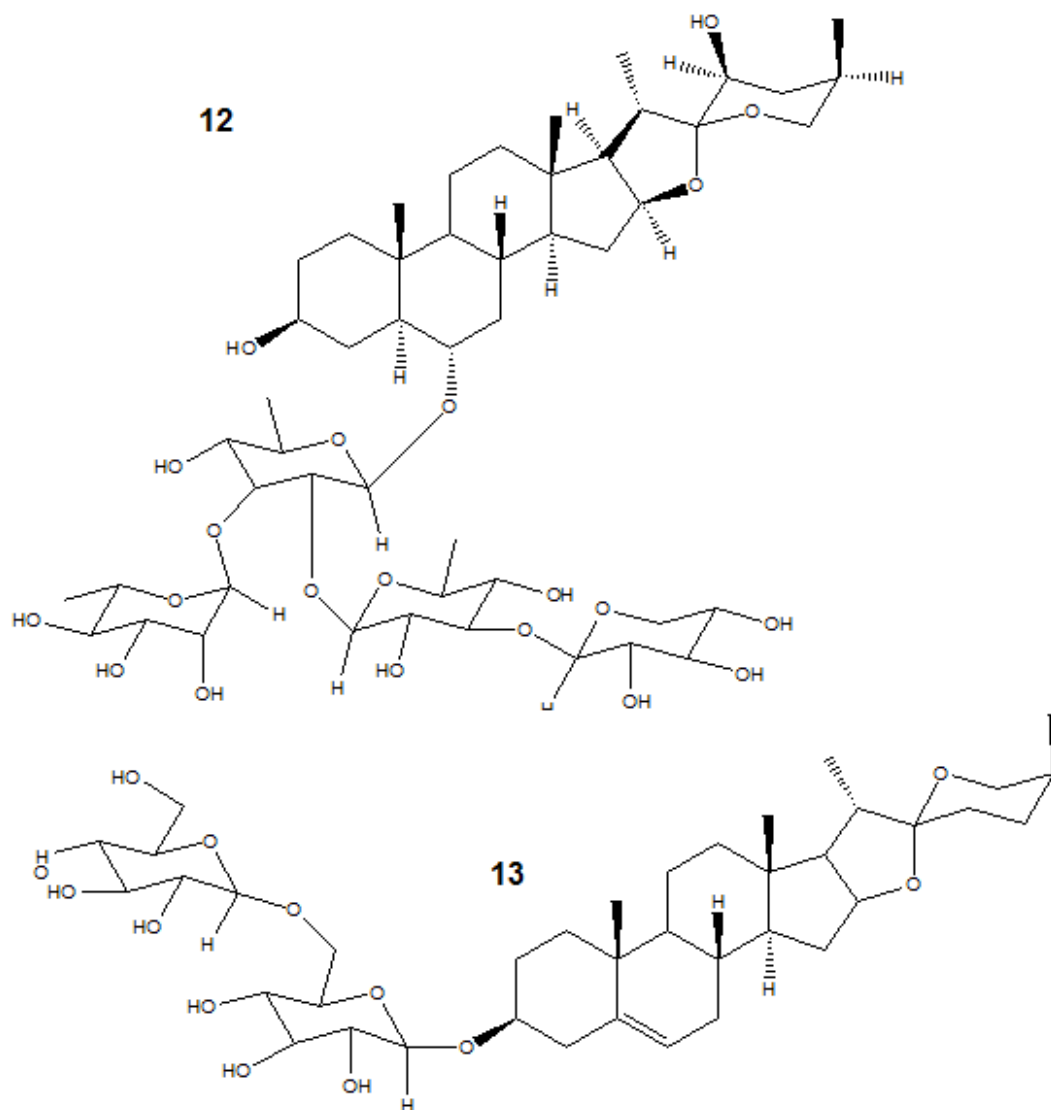


Figura 14 - Estruturas das substâncias identificadas de *Solanum paniculatum* L.

3.1.7 Testes de quantificação

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Os constituintes químicos presentes são óleos essenciais (verbeneno, β -ionona, E-nerolidol, n-tricosano), e destes 1,1% são monoterpenos, 54,3% são sesquiterpenos e 42,6% categorizado em outros (5). Outro estudo identificou além dos óleos descritos anteriormente a presença de espatulenol, dillapiole, epi- α -Muurolol, β -Eudesmol, α -Cadinol, ácido oleico e hexacosano (27).

Em outro estudo foi realizado o particionamento do extrato metanólico em solventes de polaridade crescente e estes foram cromatografados em coluna.

Após este processo, amostras foram analisadas via CG-MS dando origem ao cromatograma da figura 15, que mostrou seu caráter apolar por meio da presença predominante de ácidos graxos e esteróides, no qual o ácido hexadecanóico (33,01%) mostrou ser a substância majoritária na amostra (Quadro 1).

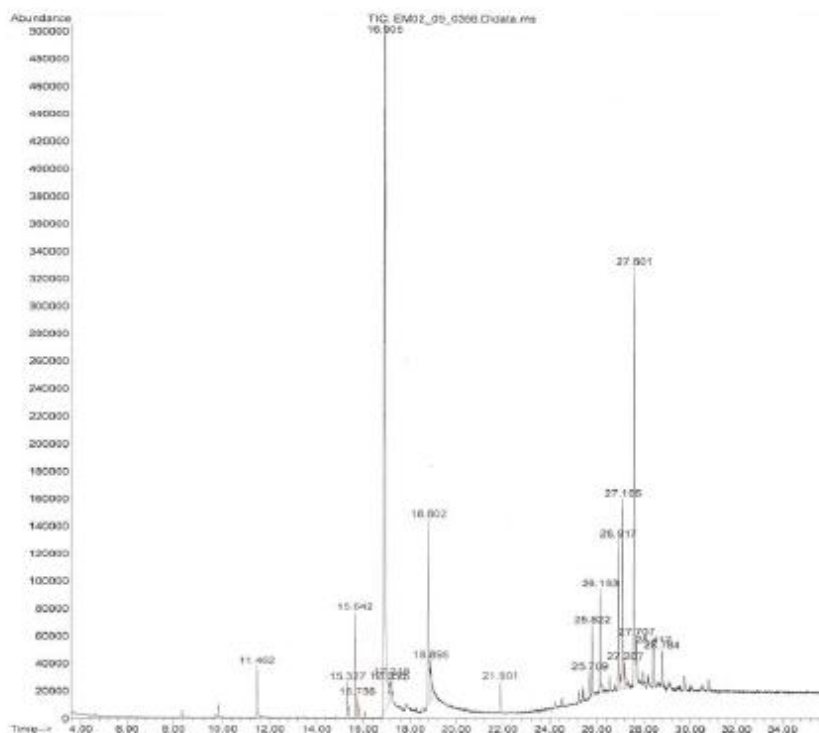


Figura 15 - Cromatograma da fração hexano do extrato metanólico de *S. paniculatum* L.

TR (min)	Substâncias	Conc. (%)
11,5	Não identificada	1,94
15,3	4,4a,5,6,7,8-hexaidro-4,4a-dimetil-2(3H)-naftalenona	0,86
15,4	Não identificada	3,03
16,9	Ácido hexadecanóico	33,01
18,8	Ácido octadecanóico	7,42
21,9	Ftalato	0,92
25,8	Não identificada	2,66
26,1	Lanol	3,18
26,9	Campesterol	5,91
27,1	Estigmasterol	8,48
27,6	Sitosterol	18,02
28,4	Tremulona	2,32
28,8	Esteróide não identificado	1,96

Quadro 1 - Substâncias identificadas em uma amostra da fração hexano de *S. paniculatum* L.

Outra amostra da fração hexano foi analisada apresentando três grupos distintos de substâncias, sendo possível identificar aldeído, álcool, sesquiterpeno, ácidos graxos e sapogeninas, sendo o ácido hexadecanóico a substância majoritária na amostra (54,17%) (17).

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

Não há relatos em farmacopeias oficiais sobre derivados de *S. paniculatum* (7, 8). Nos artigos consultados sobre a espécie vegetal, diferentes extratos foram obtidos: aquosos (4, 18, 28), alcoólicos (3, 6, 10, 19, 29-31), metanólicos (32, 33) e hidroalcoólicos (21). Para o preparo das extrações, não houve nenhum tratamento químico anterior, apenas processo de secagem do material vegetal (raiz, caule, folhas e frutos) utilizando métodos naturais ou em estufa.

3.2.2 Método de extração

Diversos métodos de extração foram utilizados para obtenção dos extratos vegetais. Os métodos a frio utilizados foram: maceração (10, 18, 21, 28-33), percolação (3, 6, 19, 34), extração com pressão reduzida (35). Como método a quente foi utilizada a extração por decocção (4).

3.2.3 Caracteres organolépticos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.2 *Microbiológico*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.3 *Teor de umidade*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.4 *Metal pesado*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.5 *Resíduos químicos*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

A espécie *S. paniculatum* possui como constituintes químicos os grupos taninos, flavonas, flavonoides, leucoantocianidinas, xantonas, flavononóis, catequinas, flavanonas, saponinas e alcaloides (10, 18, 28, 29, 33, 36).

3.2.7 Testes de identificação

Foram identificadas as substâncias neotigogenin (19), sapogenina nitrogenada esteroidal paniculidina (1), saponina jurubina (2), e os alcalóides solamargina (3), solanina (4) e solanidina (5). Das folhas da espécie foram isolados dois glicosídeos espirostânicos denominados paniculonina A (6) e B (7), e as geninas neoclorogenina (8) e paniculogenina (9). O alcaloide solanina (4), característico do gênero *Solanum*, foi encontrado nas folhas e flores, além dos esteroides B-sitosterol (10), estigmasterol (11), a β -D-xylopyranosyl-(1^o → 3^o)- β -D-quinovopyranosyl e diogesnin (13) as estruturas químicas podem ser visualizadas nas figuras 12, 13 e 14 já citadas anteriormente. (3, 6, 19-26)

3.2.8 Testes de quantificação

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

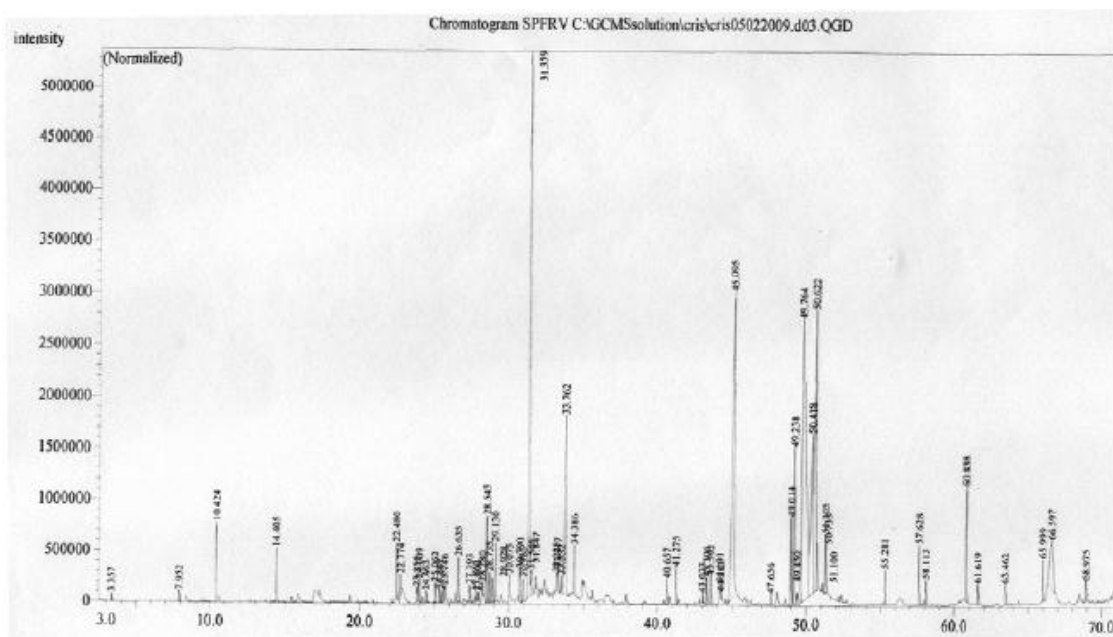
Testes colorimétricos são muito utilizados para determinação de componentes químicos de extratos vegetais e derivados. Um estudo realizado com a polpa dos frutos de *Solanum paniculatum* determinou as seguintes concentrações de fenólicos totais: 7,8 mM; hidroxicinâmicos totais: 3242 mg/ L; antocianidinas totais: 3,4 mM (36). Outro estudo demonstrou que o extrato metanólico das raízes de *S. paniculatum* possui uma concentração de 21,02 mg/ g de equivalentes de ácido gálico (17).

A composição do óleo essencial de *S. paniculatum* foi obtido por hidrodestilação das folhas intactas com rendimento total de 0,04% e das folhas danificadas com rendimento de 0,05%. Estes óleos foram analisados por CG-MS e os dados encontram-se no quadro 2 (27).

Compostos	Intacto	Dano Mecânico
	%	%
Verbenene	1,1	
B-Ionone	4,3	
E- Nerolidol	54,3	27,3
Spathulenol		0,3
Dillapiole		13,1
Epi- α - Muralol		1,,1
B-Eudesmol		1,1
α -Cadinol		3,1
Oleic acid		2,7
n-Tricosane	38,3	
Hexacosane		14,9
Total	98,0	63,6

Quadro 2 - Composição do óleo obtido de folhas intactas e submetidas a danos mecânicos de *S. paniculatum* L.

Em outro estudo do óleo essencial dos frutos de *S. paniculatum* foram observadas diversas substâncias identificadas no estudo anterior, porém este estudo apresentou uma variedade maior de substâncias conforme pode ser visualizado na figura 16 e no quadro 3 (17).



Substância	TR (min)	IR _{calc}	IR _{lit}	Conc. (%)
4-OH-4metil-2-pentanona	3,35	843	843	0,06
Para-cineol	7,95	1035	1033	0,11
Benzoacetaldeído	8,43	1045	1043	traços
linalol	10,42	1100	1098	1,00
α -terpineol	14,40	1196	1189	0,84
β -bourboneno	22,48	1380	1384	0,86
β -elemeno	22,77	1387	1391	0,34
α -cedreno	23,85	1411	1409	0,21
<i>Trans</i> -cariofileno	24,00	1415	1418	0,47
β -gurjuneno	24,46	1426	1432	0,16
2-butanoato de fenil-etila	25,06	1441	1439	0,36
<i>Trans</i> -geranil acetona	25,38	1448	1453	0,17
α -humuleno	25,55	1452	1454	0,18
β -santaleno	25,71	1456	1462	0,32
Gama-muuroleno	26,63	1477	1477	0,75
α -muuroleno	27,39	1494	1494	0,26
Não identificado	27,86	1505	NI	0,12
Gama-cadineno	27,99	1509	1513	0,12
Não identificado	28,28	1516	NI	0,17
6,11-óxido de acor-4-eno	28,54	1523	1531	1,48
Não identificado	28,73	1528	NI	0,57
Ligulóxido	28,92	1533	1531	0,71
α -cadineno	29,13	1538	1538	1,08
Óxido de cariofileno	30,79	1578	1581	0,55
globulol	30,98	1583	1583	0,43
Viridiflorol	31,35	1591	1590	12,36
Não identificado	33,31	1642	NI	0,46
Não identificado	33,53	1648	NI	0,45
α -cadinol	33,76	1654	1653	4,62
Cadaleno	34,38	1670	1674	0,84
Não identificado	40,65	1836	NI	0,39
ftalato	41,27	1852	-	0,62
nonadecano	43,02	1896	1900	0,10
Não identificado	43,30	1904	NI	0,41
Hexadecanoato de metila	43,59	1915	1929	0,41
Linoleato de metila	49,01	20,86	2092	1,41
Ác. 9,12,15-octadecatrienóico	49,23	2092	-	4,23
Não identificado	49,45	2099	NI	0,23
Eneicosano	49,76	2108	2100	21,19
Octadecanoato de metila	50,41	2127	2128	7,32
Linoleato de etila	51,10	2170	-	0,08
Octadecanoato de etila	51,30	2178	2194	1,16
Tricosano	55,28	2301	2301	0,58
Total quantificado				68,18

Quadro 3 - Substâncias identificadas na fração volátil dos frutos de *S. paniculatum* L.

TR – tempo de retenção em minutos; IR_{calc} – índice de retenção calculado a partir dos tempo de retenção das substâncias eluídas por CG/EM e de uma série homóloga de hidrocarbonetos alifáticos saturados (C8 a C28); IR_{lit} – índice de retenção da literatura (ADAMS, 1995) (37); Conc. (%) - Concentrações calculadas em % de área da análise por CG/EM; (-) – índice de retenção não descrito na literatura de referência (37); NI – não identificado.

No mesmo estudo realizado por Coutinho (2009) (17) foi analisado o óleo essencial das folhas conforme pode ser visualizado na figura 17 e quadro 4.

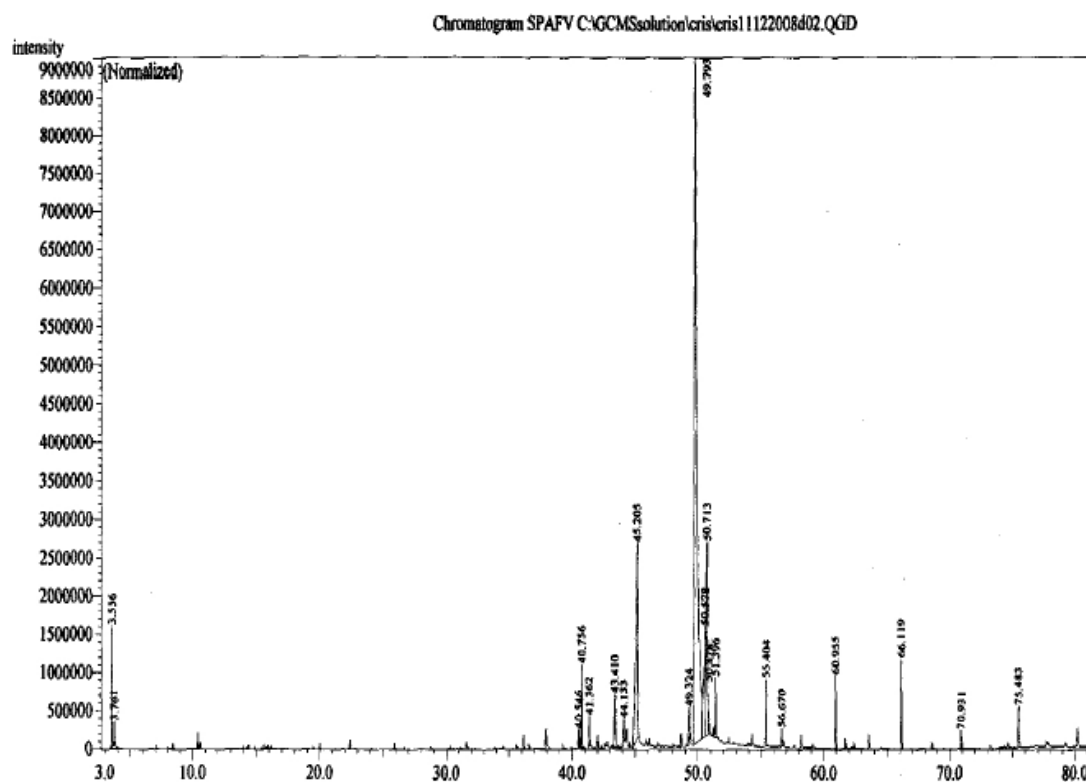


Figura 17 - Cromatograma do óleo essencial da folhas de *S. paniculatum* L (17).

Substância	TR (min)	IR _{calc}	IR _{lit}	Conc. (%)
2-hexenol	3,55	856	857	1,71
n-hexanol	3,76	868	867	0,41
Linalol	10,46	1100	1098	traços
Ác. tetradecanóico	37,97	1763	-	traços
Acetato de farnesil	40,54	1818	1818	0,38
Não identificado	40,75	1821	NI	2,07
Hexadecanoato de metila	43,41	1920	1927	1,60
Não identificado	44,13	1941	NI	0,66
Fitol	44,37	1950	1949	12,90
Hexadecanoato de etila	45,20	1990	1993	12,81
Não identificado	49,32	2092	NI	1,12
Eneicosano	49,79	2108	2100	53,26
Linolenato de etila	51,39	2178	2194	1,61
Tricosano	55,40	2309	2300	1,67
Não identificado	56,67	2330	NI	0,42
Não identificado	60,95	2568	NI	1,79
Heptacosano	66,11	2719	-	2,17
Total quantificado				94,58

Quadro 4 - Substâncias identificadas na fração volátil das folhas de *S. paniculatum*

TR – tempo de retenção em minutos; IRcalc – índice de retenção calculado a partir dos tempo de retenção das substâncias eluídas por CG/EM e de uma série homóloga de hidrocarbonetos alifáticos saturados (C8 a C28); IRlit – índice de retenção da literatura (ADAMS, 1995) (37); Conc. (%) - Concentrações calculadas em % de área da análise por CG/EM; (-) – índice de retenção não descrito na literatura de referência (37); NI – não identificado.

3.3 PRODUTO FINAL

Na literatura pesquisa foi verificado um medicamento fitoterápico denominado Ierobina®, o qual é uma associação de plantas medicinais (3, 38, 39). Este fitoterápico é constituído pelos extratos fluidos de quatro espécies: *Solanum paniculatum*, *Remijia ferrugínea*, *Jacaranda carobae* e *Erythraea centaurium*.

3.3.1 Forma farmacêutica

Extratos fluídos.

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.7 Testes de quantificação

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Não foram descritos os componentes químicos do medicamento fitoterápico.

4. INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

A *Solanum paniculatum* L. é utilizada na medicina popular para o tratamento de afecções como: tratamento de distúrbios gástricos (falta de apetite, flatulência, estimulante e azia) (6, 11, 13, 31), propriedades colagogas e coleréticas (4, 6, 18), emenagogo (18), cicatrizante (6, 18), diurético (18), tônico (6, 11, 18, 40), tratamento de anemia (11, 13), artrite (13, 35), febrífugo (4, 6, 18), bronquite e tosse (18, 35), e nos distúrbios hepáticos (hepatite e icterícia) (6, 11, 13, 35, 40).

4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A RDC 10/2010, já revogada, incluía a *Solanum paniculatum* como espécie passível de ser tratada como droga vegetal sujeita à notificação. A espécie encontra-se na RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014, na lista de espécies vegetais com restrições para o registro / notificação de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, onde qualquer espécie do gênero *Solanum* para uso interno não pode conter mais que 10 mg de alcaloides esteroidais.

Nomenclatura botânica: *Solanum paniculatum*

Nomenclatura popular: Jurubeba

Parte utilizada: planta inteira

Forma de utilização: Infusão: 1 g (1 col chá) em 150 mL (xíc chá)

Posologia e modo de usar: Utilizar 1 xíc chá de 3 a 4 x ao dia

Via: Oral

Uso: Adulto

Alegações: Dispepsia (distúrbios da digestão)

Efeitos adversos: Doses acima da recomendada e por período de tempo acima do recomendado podem causar intoxicação com náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, confusão mental, edema cerebral e morte.

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1 Estudos tóxicológicos

4.3.1.1 *Toxicidade Aguda*

Um estudo realizado por Silva, *et al.* (2007) (32) utilizando extrato líquido de *Solanum paniculatum* obtido por maceração com metanol, foi avaliado frente aos nauplios de *Artemia salina* L., como teste alternativo para determinação de toxicidade de extratos vegetais. Foram utilizadas três concentrações (10, 100 e 1000 µg/ mL) para estimar a DL 50 dos extratos de folhas e frutos. O valor encontrado para DL50 do extrato das folhas foi de 953,9 µg/ mL e para os extratos dos frutos foi de 823,2 µg/ mL .

Um estudo realizado por Kaziyama *et al.* (2012) (18), avaliou a citotoxicidade frente a linhagem celular de rim de bovino (MDBK). As concentrações dos extratos iniciaram em 4000 µg mL⁻¹ até 1,8 µg mL⁻¹, e a concentração de cada extrato que não produziu alterações morfológicas nas células foi considerada a concentração máxima não citotóxica, a espécie *Solanum paniculatum* L. apresentou uma concentração máxima não citotóxica de 2000 µg mL⁻¹.

4.3.1.2 *Toxicidade Subcrônica*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.3 Toxicidade Crônica

Estudos de toxicidade crônica de extratos de *Solanum paniculatum* L. são escassos na literatura. Um estudo foi realizado com bovinos administrando folha seca misturada a ração animal com uma dose de 5 g/ Kg diariamente por um período de 5 meses (41). Durante a administração, diariamente pela manhã, os animais foram avaliados clinicamente por suas características de atitude, comportamento de postura e movimentação, apetite, frequência cardíaca e respiratória, motilidade retículo--ruminal (frequência e amplitude), temperatura retal, o aspecto das fezes e urina. O *Head Raising Test* (teste HR) foi realizado semanalmente para determinar os sinais cerebelares. Este teste consistia em levantar a cabeça do animal forçando-a para trás no sentido crânio caudal, mantendo essa posição durante um minuto e soltando-a subitamente logo após, se houvesse uma crise com perda de equilíbrio e crise epileptiforme; o teste então era considerado positivo. Todos estes testes eram realizados fora das baias avaliando movimentação e postura a fim de evitar traumas secundários. Após resultado positivo do teste HR, os animais foram deixados em observação por três semanas, realizando a coleta de líquido céfalo-raquidiano e sangue e, posteriormente, estes foram eutanasiados. No exame laboratorial, foram avaliados fatores como hemograma, determinações das concentrações plasmáticas de proteína total e fibrinogênio, glicose utilizando amostras do plasma e no soro utilizando as seguintes variáveis bioquímicas: aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase (CK), proteínas totais e albumina. No líquido céfalo-raquidiano foram realizadas as contagens de leucócitos. Foram ainda realizadas análises anátomo-patológicas e de morfometria do encéfalo e medula espinhal. Na avaliação do comportamento, a partir de 70 dias, três animais apresentaram um quadro neurológico leve de hiperestesia, excitação, olhar ansioso, tremores de intenção e dificuldade para se levantar do decúbito esternal, permanecendo em posição de base ampla.

Outro estudo realizado por Guaraná *et al.* (2011) (42), em três propriedades localizadas nos municípios de Brejão, Poção e Pesqueira no Agreste do Estado de Pernambuco, com dados epidemiológicos obtidos junto aos proprietários em visitas realizadas às propriedades, com suspeita de intoxicação por *Solanum paniculatum*, foram avaliados parâmetros clínicos e

laboratoriais. As alterações encontradas no estudo realizado por Rego *et al.* (2012) e Guaraná *et al.* (2011) encontram-se no quadro 5.

Número de referência	Via	Dose e tipo de produto administrado	Frequência	Espécie animal	Parâmetros observados	Período de observação	Observado
41	Oral	5 g/ Kg de folhas secas	1 dose diária por 5 meses	Bovinos, 5 machos com 6 meses de idade	Exame clínico, análise laboratorial, avaliação anátomo-patológica, análise morfométrica	5 meses	Foi observado o desenvolvimento de quadro de sintomatologia clínica da intoxicação, sendo as lesões degenerativas cerebelares, as mais acentuadas, mas estendendo-se estas lesões a outras áreas do SNC, que devem ser colhidas e examinadas para avaliação do grau e extensão da lesão. Os resultados laboratoriais de sangue e do LCR não refletem alterações relacionadas à intoxicação pela espécie e o desenvolvimento do quadro clínico não causou uma depleção neuronal em relação ao GC. Portanto, nas condições experimentais propostas não houve uma correlação positiva entre sinais clínicos e gravidade das lesões histopatológicas examinadas, sugerindo que necessitam de um tempo de administração da planta maior para o agravamento das lesões.

Quadro 5 - Estudos de toxicidade de doses repetidas de *Solanum paniculatum* L. encontrados na literatura pesquisada.

42	Oral	Livre no pasto	-	Bovinos, de 2 a 5 anos.	Exame clínico, epidemiológico e laboratoriais.	-	Os sinais clínicos apresentados foram de crises periódicas caracterizadas por incoordenação, extensão da cabeça e pescoço, ataxia, hipermetria, tremores de intenção, nistagmo e quedas. As crises eram induzidas pelo teste de levantar a cabeça ou quando os animais eram assustados ou quando aplicado o teste de levantar a cabeça. Alguns animais apresentaram sinais permanentes com alterações posturais, tremores de intenção, andar cambaleante com os membros em abdução e perda progressiva de peso. De dois bovinos que foram necropsiados, um apresentava diminuição de tamanho do cerebelo com marcada atrofia da substância cinzenta.
----	------	----------------	---	-------------------------	--	---	--

Cont. Quadro 5 - Estudos de toxicidade de doses repetidas de *Solanum paniculatum* L. encontrados na literatura pesquisada.

4.3.1.4 *Genotoxicidade*

Na literatura pesquisada, foram encontrados estudos relativos a genotoxicidade envolvendo extratos de *Solanum paniculatum*. Em um ensaio para determinar atividade genotóxica de extratos alcoólicos de folhas e frutos obtidos por maceração utilizando álcool 95 (30), observou-se que o extrato de folhas e o extrato de frutos exerceram efeitos diferentes, relacionados com a modulação de indução de micronúcleos, quando expostos a mitomicina C. Estes resultados sugerem, possivelmente, para o extrato das folhas a presença de compostos alcaloides e esteroides antimutagênicos, e este extrato modulou a ação mutagênica da mitomicina C, atividade ligada, provavelmente, a atividade antioxidante deste extrato atenuando a ação genotóxica. Nenhum dos extratos exibiu modulação na atividade citotóxica em quaisquer doses e tempos analisados, e eles ainda aumentaram a citotoxicidade em algumas doses e tempos analisados. A ausência de um efeito protetor do extrato dos frutos na atenuação da ação mutagênica induzida por mitomicina C, pode indicar que este extrato apresenta menos atividade antioxidante quando comparado com o extrato dos frutos. Um outro estudo realizado por Vieira *et al.* (2010) (31) indica que os extratos de folhas e frutos da espécie *S. paniculatum* não apresentam efeito mutagênico em medula óssea de ratos usando o teste de micronúcleos, no entanto, a citotoxicidade foi evidenciada especialmente em doses mais elevadas de ambos os extratos.

4.3.1.5 *Sensibilização Dérmica*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.6 *Irritação Cutânea*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.7 *Irritação Ocular*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 *Ensaio in vitro*

4.3.2.1.1 *Atividade Antitumoral*

Diversos estudos investigam a atividade antitumoral de *Solanum paniculatum*. Um estudo realizado por Endringer *et al.* (2010) (35) demonstra a atividade antitumoral de extrato bruto e frações obtidas de *Solanum paniculatum* frente a linhagens de células tumorais. Entre as amostras testadas, a fração clorofórmio seguida da fração acetato de etila foram as que obtiveram melhores resultados nos parâmetros testados com os menores IC₅₀, concluindo que a espécie estudada possui potencial para atuar na quimioprevenção do câncer. Outro estudo, avaliando o potencial citotóxico do extrato alcoólico de *Solanum paniculatum*, demonstrou para o extrato uma concentração citotóxica de 428,9 µg/ mL, concluindo que o extrato ou substâncias isoladas da espécie vegetal possuem potencial para atuar na quimioprevenção (19).

4.3.2.1.2 *Atividade Antioxidante*

A polpa do fruto de *Solanum paniculatum* foi analisado com a finalidade de observar a atividade antioxidante(36). O estudo verificou, por meio de dois métodos antioxidantes (hidrofílico e lipofílico) que a espécie estudada possui um alto poder antioxidante em ambos os meios, com um IC₅₀= 60 ppm no método da peroxidação lipídica e no método de DPPH com concentração de 0,9 mM, sugerindo que a jurubeba pode possuir propriedades nutracêuticas que precisam ser melhor estudadas.

4.3.2.1.3 *Atividade Antimicrobiana*

O extrato de raízes de *Solanum paniculatum*, preparado a partir de 495 g submersos em etanol absoluto por 72 horas, apresentou rendimento total de 6,10 g, e este extrato foi avaliado em relação a atividade antibacteriana frente ao microorganismo gram-positivo *Staphylococcus aureus* (ATCC 12692) e cinco Gram-negativas, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Escherichia coli* (ATCC25922), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Shigella flexineri* (ATCC 12022)

e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031). O extrato de *Solanum paniculatum* apresentou atividade antimicrobiana moderada frente aos microrganismos ensaiados (*S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*), por apresentar um CIM para duas linhagens Gram-negativas (CIM>512) e uma Gram-positiva (CIM>256). Os autores correlacionam esta atividade antimicrobiana com a grande quantidade de alcaloides e taninos presentes no extrato vegetal (10).

Outros estudos com extratos de *Solanum paniculatum* revelam uma atividade antiviral principalmente frente ao herpesvírus. Valadares *et al.* (2009) (6, 43), em um estudo utilizando extrato alcoólico das folhas de *S. paniculatum* a uma concentração de 298 µg/ mL, verificaram a inibição do vírus da herpes. Em um estudo realizado por Kaziyama *et al.* (2012), utilizando herpesvírus suíno, o extrato aquoso de *S. paniculatum* apresentou uma inibição de 98%, demonstrando atividade antiviral frente ao herpesvírus (18).

Número de referência	Atividade	Tipo/Padronização do extrato	Parâmetros observados	Período do ensaio	Observado
35	Antitumoral	As frações hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol foram solubilizadas em DMSO	NF-kB Inhibition, ARE induction, ODC inhibition, COX-1 inhibition	N.D.	Foi observado que a fração clorofórmio foi a que obteve os melhores resultados nos modelos testados com as menores concentrações, seguida da fração acetato de etila e metanol, porém estas duas não obtiveram resultados em todos os modelos. Concluindo que a espécie têm potencial para atuar na quimioprevenção do câncer.
36	Antioxidante	–	Concentração inibitória de 50% e para o DPPH concentração equivalente de catequina	N.D.	Peroxidação lipídica: IC50 = 60 ppm DPPH: Equivalente de catequina 0,9 mM. Foi concluído que a espécie em questão tem um alto poder antioxidante.
19	Antitumoral	–	Inibição	N.D.	Concentração citotóxica 428,9 UI/ mL
19	Antiviral	–	Inibição	N.D.	Concentração inibitória 298 UI/ mL

43	Antiviral	Extrato, frações e substâncias isoladas	Concentração inibitória de 50% e concentração de citotoxicidade de 50%.	N.D.	<i>S. paniculatum</i> apresentou atividade antiviral <i>in vitro</i> frente aos vírus HHV-1 e EMCv, e a saponina 3-O-D-glicopiranosídeo 25(27)-tigogenina foi identificada como substância bioativa frente a ambas linhagens virais.
18	Antiviral	Extrato aquoso	Atividade antiviral	N.D.	<i>Solanum paniculatum</i> apresentou atividade antiviral sobre o herpesvírus com 98% de inibição viral
10	Antibacteriano	Extrato	Formação do halo	N.D.	O extrato de <i>S. paniculatum</i> na concentração de 10% apresentou semelhante halo de inibição do crescimento da <i>E. coli</i> de frente ao quimioterápico tetraciclina. O extrato apresentou uma boa atividade com 3 das cepas testadas.

Quadro 6 - Atividade farmacológica *in vitro* de *S. paniculatum* L.

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

4.3.2.2.1 *Proteção Gástrica*

Popularmente, derivados das folhas, caules, frutos e raízes de *S. paniculatum* são utilizados para problemas de origem gástrica. Mesia-Vela *et al.* (2002) (4), em um estudo utilizando camundongos híbridos (cruzamento entre C57BL e Balb) para verificar atividade antissecretora gástrica e antiúlcera nas concentrações de 0,5 a 2 g/ Kg do extrato aquoso de flores, folhas, frutos, cascas e raízes, demonstraram para o extrato de raiz uma atividade anti-secretora do ácido gástrico mais elevada do que extratos de caules e flores, e nenhum efeito foi observado com o extrato da folha. Em contraste, o tratamento com extratos de frutos estimulou a secreção de ácido gástrico. Estes efeitos poderiam ser explicados pela distribuição não uniforme dos constituintes químicos da espécie. O efeito estimulante do suco gástrico do extrato de frutos é devido a ativação da via de secreção gástrica muscarínica. No entanto, qualquer bloqueio do receptor muscarínico ou eventos envolvendo mensageiros secundários do receptor pode levar às atividades descritas acima. Lesões gástricas agudas foram induzidas por administração de indometacina ou pela contenção a frio. O extrato de raiz foi eficaz apenas contra as lesões gástricas induzidas por estresse.

O efeito gastroprotetor do extrato etanólico das folhas mostrou efeito significativo em todas as doses testadas no estudo (26), exceto nas doses mais baixas que 31,25 mg/ kg. Foi observado que o efeito foi dose dependente, e a dose eficaz (62,5 mg/ kg) com gastroproteção significativa de 38,6% em comparação com solução salina ($p < 0,01$), o que significa um prejuízo na área de 142,6 mm², enquanto que o veículo tinha uma média de 232,4 mm². As doses de 125, 250 e 500 mg/ kg inibiu a formação de úlcera de 43,4%, 67,6% e 71,8% respectivamente. Foi observado a diminuição nos níveis de glutathione presentes nas amostras de tecido gástrico a partir de animais tratados com extrato etanólico. Este resultado indica que o extrato das folhas não exerce gastroproteção com a participação da via da glutathione. Os resultados mostram que o extrato etanólico obtido das folhas de *S. paniculatum* é capaz de proteger a mucosa gástrica de danos causados pelo álcool absoluto.

Outro estudo (39) verificou o metabolismo de lipídeos de um fitoterápico contendo *S. paniculatum* em associação a outras três espécies vegetais, sendo que a espécie em estudo corresponde a 50% da formulação. Os resultados indicam que a administração deste produto a ratos, em doses equivalentes aos recomendados para os seres humanos, melhorou a absorção de lipídeos. Este produto não demonstrou efeito sobre o metabolismo de hidratos de carbono, uma vez que a concentração de glicose no plasma não alterou após a sua administração.

As atividades farmacológicas da espécie *S. paniculatum* podem ser verificadas no quadro 7.

Número de referência	Atividade	Tipo/Padronização do extrato	Espécie	Parâmetros observados	Observado	Limitações do Estudo
39	Metabolismo de lipídeos e tônus intestinal	N.D.	Ratos Wistar Machos	Melhora na absorção de lipídeos, aumento do tônus intestinal. Não demonstrou efeito sobre metabolismo de hidratos de carbono, uma vez que a concentração de plasma de glucose não se alterou após a administração da droga. Também não alterou os resultados de HDL.	Agente antidispépticos. Em conclusão, o presente estudo fornece evidências para apoiar o uso do produto fitoterápico no tratamento da dispepsia.	N.D.
4	Inibição do ácido gástrico	Redissolvido em água	Camundongos híbridos do cruzamento entre C57BL e Balb	Volume de secreção gástrica	O extrato de raiz apresentou atividade anti-secretora gástrica de ácido maior do que extratos de caules e flores, e nenhum efeito foi observado com o extrato da folha. Em contraste, o tratamento com extractos de frutos estimulou a secreção de ácido gástrico.	a atividade anti-secretora das raízes pode ser relacionado com a elevada concentração de alcaloides nesta parte da planta.

4	Antiulcera	Redissolvido em água	Camundongos híbridos do cruzamento entre C57BL e Balb	Formação de úlcera	O extrato de raiz foi eficaz apenas contra as lesões gástricas induzidas por estresse. Os mecanismos envolvidos são diferentes aqueles induzidos pela indometacina.	Os resultados podem explicar o tradicional uso de <i>S. paniculatum</i> em lesões gástricas, mas a planta não pode ser recomendada para utilização humana em geral, desde que o potencial toxicológico do extrato aquoso seja investigado. Alcaloides esteroides de <i>S. paniculatum</i> pertencem a uma classe de potenciais constituintes das plantas tóxicas.
39	Absorção de lipídios	N.D.	Ratos Wistar	Absorção de lipídios	induziram aumento da absorção de lipídeos em animais tratados com dieta hiperlipídica. Os extratos promoveram o aumento da atividade da lipase lipoprotéica, observando-se uma correlação inversa entre os níveis de triglicérides plasmáticos e a atividade enzimática.	N.D.

Quadro 7 - Atividade farmacológica *in vivo* de *S. paniculatum* L.

4.3.2.3 *Ensaio ex vivo*

Apenas um estudo demonstra atividade *ex vivo* de *S. paniculatum* (39). Neste estudo, a associação da espécie em questão a mais três espécies vegetais produz o aumento da lipoproteína responsável pela captação de triacilglicerol, medindo a atividade total da lipoproteína lipase no tecido adiposo epididimal em comparação ao grupo controle, além de avaliar que há efeito espasmolítico no íleo isolado utilizando esta associação de espécies. Este estudo possui como limitação a associação da espécie *S. paniculatum* a mais outras três espécies vegetais (*Remijia ferruginea* D.C. (Rubiaceae), *Jacaranda caroba* D.C. (Bignoniaceae) e *Erythraea centaurium* (L.) Borkh. (Gentianaceae)). Portanto, não é possível avaliar se a atividade sobre o aumento da lipoproteína e sobre o efeito espasmolítico no íleo isolado é ação do extrato de *S. paniculatum*, pois este corresponde a 50% da formulação estudada.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.1 Fase I

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.2 Fase II

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.5 Estudos Observacionais

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

A maioria dos estudos pré-clínicos encontrados para a espécie foram conduzidos com extratos aquosos, etanólicos ou hidroalcoólicos utilizando a raiz, caule, folhas e frutos da espécie vegetal *Solanum paniculatum*. As ações mais bem fundamentadas em ensaios pré-clínicos demonstram atividade no aparelho gastrointestinal, demonstrando possuir uma ação antioxidante e antimicrobiana e em menor grau a ação antiviral (10, 18, 43).

4.5.1 Vias de Administração

Via oral (34, 38).

4.5.2 Dose Diária

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.4 Período de Utilização

Não utilizar por longos períodos (34, 38).

4.5.5 Contra Indicações

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.6 Grupos de Risco

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.7 Precauções de Uso

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

Foram relatados em ensaios pré-clínicos utilizando animais alguns casos de intoxicação com problemas neurológicos (41, 44).

4.5.9 Interações Medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.9.2 Potenciais

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.10 Informações da Superdosagem

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5. INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Na literatura pesquisada, foi verificado um medicamento fitoterápico denominado Ierobina®, o qual é uma associação de plantas medicinais (3, 38, 39). Este fitoterápico é constituído pelos extratos fluidos de quatro espécies: *Solanum paniculatum*, *Remijia ferrugínea*, *Jacaranda carobae* e *Erythraea centaurium*.

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Há treze produtos registrados na ANVISA que apresentam em sua composição o nome científico *Solanum paniculatum* L., porém, cabe ressaltar que doze destes produtos encontrados apresentam registros vencidos na data de consulta, estando estas datas de vencimento entre 03/2004 e 06/2010. O único medicamento fitoterápico com vencimento em 08/2016 é uma associação

de espécies medicinais que estão descritos no quadro 8. Os resultados foram encontrados por meio de busca no sítio eletrônico da ANVISA, no dia 03 de outubro de 2013. Informações adicionais sobre a padronização dos extratos foram pesquisadas nos sites dos laboratórios fabricantes.

Quadro 8 - Medicamentos registrados na ANVISA com a espécie *Solanum paniculatum* L.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO	CATEGORIA	COMPONENTES DA FORMULAÇÃO	NÚMERO DE REGISTRO
1	Colagogos e coleréticos	120 mg de <i>Solanum paniculatum</i> e 10 mg de <i>Peumus boldus</i>	1034200540025

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Dado não encontrado na literatura consultada.

5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura consultada.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

Farmacopeia Brasileira (1º edição, página 539) (8)

Farmacopeia Brasileira (2º edição, página 543) (7)

Formulário Nacional Fitoterápico (página 120) (15)

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

A lista de patentes a seguir foi compilada a partir de uma busca feita em bases de dados de patentes com a palavra chave "*Solanum paniculatum*". A busca retornou diversos registros que foram triados através da leitura do resumo da patente, fornecendo os 10 registros aqui listados.

1. Garcia Anton, Jose Maria; Alminana Domenech, Nuria; Ferrer Montiel, Antonio Vicente. PGC-1ALPHA-Modulating peptides. AI 20140086981
2. Zachar, Oron. Anti-pyretic vasodilators. AI 20100292280

3. Berkulin, Wilhelm; Theissing, Karl-Hans. Process for preparing dry extracts. AI 20030104076
4. OTA MASAHIRO *et al.* SKIN CARE PREPARATION. JP 20010355656 20011121.
5. SUGIMOTO MASANORI. AGENT FOR PREVENTING AND IMPROVING GRAY HAIR. JP 2002020243
6. ISHIMARU HIDEHIKO. PREVENTIVE/THERAPEUTIC AGENT FOR OSTEOPOROSIS. JP 2000191542
7. KURITA HIROSHI. HAIR COSMETIC. JP 36723497
8. YAGI EIICHIRO. SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR WHITENING. JP 8920698
9. CORRIE MALCOLM (inventors), LAWSON TAIT MEDICAL AND SCIENT (assignee). THERAPEUTIC COMPOSITIONS. GB1281526 (A)
10. Jose Carlos de Freitas. COMPLEMENTO ALIMENTAR PARA AUXILIAR NO TRATAMENTO E CONTROLE DE VITILIGO. PI 0401062-0

REFERÊNCIAS

1. Stehmann JR, Mentz LA, Agra MF, Vignoli-Silva M, Giacomini L, Rodrigues IMC. *Solanaceae* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. . Jardim Botânico do Rio de Janeiro. ed.
2. TROPICOS.
3. Braga FC, Valadares YM, Costa MA, Lombardi JA, Oliveira ABd. Estudo fitoquímico de *Erythraea centaurium*, *Jacaranda caroba*, *Remijia ferruginea* e *Solanum paniculatum* visando identificar marcadores químicos para o fitoterápico Ierobina®. *Rev bras farmacogn.*13(supl.2):28-31.
4. Mesia-Vela S, Santos MT, Souccar C, Lima-Landman MTR, Lapa AJ. *Solanum paniculatum* L. (Jurubeba): Potent inhibitor of gastric acid secretion in mice. *Phytomedicine.* 2002;9(6):508-14.
5. Ramos CS, Ramos NSM, Da Silva RR, Da Câmara CAG, Almeida AV. Metabolism by grasshoppers of volatile chemical constituents from *Mangifera indica* and *Solanum paniculatum* leaves. *Journal of Insect Physiology.* 2012;58(12):1663-8.
6. VALADARES YM. *Remijia ferruginea* D.C., *Jacaranda caroba* D.C. e *Solanum paniculatum* L: fitoquímica, atividades biológicas e síntese de derivados dos ácidos ursólico e oleanólico. . Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
7. Brasil. Farmacopeia brasileira - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2 ed 1959. p. 543.
8. Brasil. Farmacopeia brasileira - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1 ed 1926. p. 539.
9. Agra MF, Baracho GS, Nurit K, Basílio IJLD, Coelho VPM. Medicinal and poisonous diversity of the flora of "Cariri Paraibano", Brazil. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007;111(2):383-95.
10. Lôbo KMS, Athayde ACR, Silva AMA, Rodrigues FFG, Lôbo IS, Bezerra DAC, et al. Avaliação da atividade antibacteriana e prospecção fitoquímica de *Solanum paniculatum* Lam. e *Operculina hamiltonii* (G. Don) D. F. Austin & Staples, do semi-árido paraibano

Evaluation of antibacterial activity and phytochemical prospection of *Solanum paniculatum* Lam. and *Operculina hamiltonii* (G. Don) D. F. Austin & Staples

from the semi-arid region of Paraíba State, Brazil. Rev bras plantas med.12(2):227-35.

11. Nurit-Silva K, Costa-Silva R, Basílio IJLD, Agra MF. Leaf epidermal characters of Brazilian species of *Solanum* section *Torva* as taxonomic evidence. Canadian Journal of Microbiology. 2012;58(9):806-14.
12. Loiola MIB, Rocha EA, Baracho GS, Agra MF. Flora of Paraíba, Brazil: *Solanum* L., Solanaceae. Flora da Paraíba, Brasil: Combretaceae. 2009;23(2):330-42.
13. Nurit K. Estudo farmacobotânico comparativo entre *Solanum paniculatum* L. e *Solanum rhytidoandrum* Sendtn.(Solanaceae). In: Agra MdF, editor. Porto Alegre: Revista Brasileira de Biociências; 2007. p. 243 - 5.
14. Monteiro FS, Silva ACL, Martins IRR, Correia ACC, Basílio IJLD, Agra MF, et al. Vasorelaxant action of the total alkaloid fraction obtained from *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae) involves NO/cGMP/PKG pathway and potassium channels. Journal of Ethnopharmacology. 2012;141(3):895-900.
15. Brasil. Formulário Nacional Fitoterápico - Farmacopéia brasileira - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1 ed2010. p. 120.
16. Agra MF, Nurit-Silva K, Berger LR. Flora of paraíba, Brazil: *Solanum* L. (Solanaceae). Flora da paraíba, Brasil: *Solanum* L (Solanaceae). 2009;23(3):826-42.
17. Coutinho ÉMdO. ESTUDO FITOQUÍMICO E DE ATIVIDADE BIOLÓGICA DE ESPÉCIES DE *Solanum* (SOLANACEAE) Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2009.
18. Kaziyama VM, Fernandes MJB, Simoni IC. Antiviral activity of commercially available medicinal plants on suid and bovine herpesviruses. Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino. 2012;14(3):522-8.
19. Valadares YM, Brandão GC, Kroon EG, Souza Filho JD, Oliveira AB, Braga FC. Antiviral activity of *Solanum paniculatum* extract and constituents. Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences. 2010;64(11-12):813-8.
20. Schreiber K, Ripperger H, Budzikiewicz H. (22R:25S)-3 β -amino-5 α -spirostan, ein steroidalkaloid neuartigen strukturtyps aus *Solanum paniculatum* L. Tetrahedron Letters. 1965;6(45):3999-4002.

21. Vieira PM, Marinho LPM, Ferri SCS, Chen-Chen L. Protective effects of steroidal alkaloids isolated from *Solanum paniculatum* L. against mitomycin cytotoxic and genotoxic actions. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2013;85(2):553-60.
22. Ripperger H, Budzikiewicz H, Schreiber K. Jurubin, a nitrogen containing steroidal saponin of a new structural type from *Solanum paniculatum* L.; concerning the structure of paniculidin. Jurubin, ein stickstoffhaltiges Steroidsaponin neuartigen Strukturtyps aus *Solanum paniculatum* L.; über die Struktur von Paniculidin. 1967;100(5):1725-40.
23. RIPPERGER H, SCHREIBER K, BUDZIKIEWICZ H. Isolation of neochlorogenin and paniculogenin from *Solanum paniculatum* L.: concerning the structure of paniculidin. . *Chemische Berichte*; 1967. p. 1741-52.
24. Schreiber K, Ripperger H. Jurine, a novel type of steroidal saponin with (25S)-3 β -amino-5 α -furostane-22 α ,26-diol O(26)- β -D-glucopyranoside structure from *solanum paniculatum* L. *Tetrahedron Letters*. 1966;7(48):5997-6002.
25. Ripperger H, Schreiber K. [Structure of paniculonin A and B, two new spirostane glycosides from *Solanum paniculatum* L]. *Chem Ber*. 1968;101(7):2450-8.
26. Júnior GMV, Rocha CQd, Rodrigues TdS, Hiruma-Lima CA, Vilegas W. New steroidal saponins and antiulcer activity from *Solanum paniculatum* L.: *Food Chemistry*; 2014.
27. Ramos NSM, Ramos CS. Volatiles from *solanum paniculatum* leaves in response to mechanical damage. *Chemistry of Natural Compounds*. 2013;49(5):953-4.
28. Silva L, Souza B, Bessa ECA, Pinheiro J. Effect of successive applications of the sublethal concentration of *Solanum paniculatum* in *Subulina octona* (Subulinidae). *Journal of Natural Products*; 2012. p. 157-67.
29. Gomes RVRS, Vilela VLR, Gomes EN, Maia AJ, Athayde ACR. Phytochemical analysis of botanical extracts used to treatment of gastrointestinal helminthiasis of small ruminants. *Análise fitoquímica de extratos botânicos utilizados no tratamento de helmintoses gastrintestinais de pequenos ruminantes*. 2011;24(4):172-7.

30. Vieira PM, Paula JR, Chen-Chen L. *Solanum paniculatum* L. leaf and fruit extracts: assessment of modulation of cytotoxicity and genotoxicity by micronucleus test in mice. *J Med Food*. 2010;13(6):1424-30.
31. Vieira PM, Santos SC, Chen-Chen L. Assessment of mutagenicity and cytotoxicity of *Solanum paniculatum* L. extracts using in vivo micronucleus test in mice. *Braz J Biol*. 2010;70(3):601-6.
32. Silva TMS, Nascimento RJB, Batista MM, Agra MF, Camara CA. Brine shrimp bioassay of some species of *Solanum* from Northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2007;17(1):35-8.
33. Silva TMS, Batista MM, Camara CA, Agra MF. Molluscicidal activity of some Brazilian *Solanum* spp. (Solanaceae) against *Biomphalaria glabrata*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2005;99(4):419-25.
34. Botion LM, Ferreira AVM, Côrtes SF, Lemos VS, Braga FC. Effects of the Brazilian phytopharmaceutical product Ierobina® on lipid metabolism and intestinal tonus. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;102(2):137-42.
35. Endringer DC, Valadares YM, Campana PRV, Campos JJ, Guimarães KG, Pezzuto JM, et al. Evaluation of Brazilian plants on cancer chemoprevention targets in vitro. *Phytotherapy Research*. 2010;24(6):928-33.
36. Gregoris E, Pereira Lima GP, Fabris S, Bertelle M, Sicari M, Stevanato R. Antioxidant properties of Brazilian tropical fruits by correlation between different assays. *Biomed Res Int*. 2013;2013:132759.
37. ADAMS RP. Identification of essential oil components by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy Allured Pub.: Co., Carol Stream, Illinois, USA,; 1995.
38. Tagliati CA, Silva RP, Féres CAO, Jorge RM, Rocha OA, Braga FC. Acute and chronic toxicological studies of the Brazilian phytopharmaceutical product Ierobina®. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2008;18(SUPPL.):676-82.
39. Botion LM, Ferreira AV, Côrtes SF, Lemos VS, Braga FC. Effects of the Brazilian phytopharmaceutical product Ierobina on lipid metabolism and intestinal tonus. *J Ethnopharmacol*. 2005;102(2):137-42.
40. Brandão MGL, Cosenza GP, Grael CFF, Netto Jr NL, Monte-Mór RLM. Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009;19(2 A):478-87.

41. Rego RO, Afonso JAB, De Mendonça CL, Soares GSL, Torres MBAM. Alterations in the CNS and cerebellar morphometry of cattle experimentally poisoned by *Solanum paniculatum*. Alterações no SNC e morfometria cerebelar de bovinos intoxicados experimentalmente por *Solanum paniculatum*. 2012;32(11):1107-15.
42. Guaraná ELS, Riet-Correa F, de Mendonça CL, Medeiros RM, Costa NA, Afonso JAB. Poisoning by *Solanum paniculatum* (Solanaceae) in cattle. Intoxicação por *Solanum paniculatum* (Solanaceae) em bovinos. 2011;31(1):59-64.
43. Valadares YM, Brandão'a GC, Kroon EG, Filho JD, Oliveira AB, Braga FC. Antiviral activity of *Solanum paniculatum* extract and constituents. Z Naturforsch C. 2009;64(11-12):813-8.
44. Guaraná ELS, Riet-Correa F, de Mendonça CL, Medeiros RMT, Costa NA, Afonso JAB. Poisoning by *solanum paniculatum* of cattle in the state of Pernambuco, northeastern Brazil. Poisoning by Plants, Mycotoxins, and Related Toxins 2011. p. 320-4.