

UNIVERSIDADE DE UBERABA UNIUBE

CURSO DE FARMÁCIA

ELAINE ALVES CÁPOLI

O USO DE *Pilocarpus* (JABORANDI) NA ÁREA FARMACÊUTICA

UBERABA-MG

2019

ELAINE ALVES CÁPOLI

O USO DE *Pilocarpus* (JABORANDI) NA ÁREA FARMACÊUTICA

Trabalho apresentado á Universidade de Uberaba como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientadora: Profa. Tatiana Reis Vieira

UBERABA –MG
2019

ELAINE ALVES CÁPOLI

O USO DE *Pilocarpus* (JABORANDI) NA ÁREA FARMACÊUTICA

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Uberaba, MG _____ de _____ de 2019.

Orientadora: Prof^a. Tatiana Reis Vieira

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Aspecto geral <i>Pilocarpus jaborandi</i>	15
Figura 2: folhas de <i>Pilocarpus microphyllus</i>	16
Figura 3- <i>Pilocarpus pennatifolius</i> Lem.....	17
Figura 4. A - Epiderme superior vista de face mostrando cutícula estriada.....	18
Figura 5: <i>Pilocarpus microphyllus</i> padrão de venação (arquitetura foliar)	19
Figura 6: Corte Transversal das folhas de: A - <i>Pilocarpus jaborandi</i> . B- <i>Pilocarpus pauciflorus</i>	20
Figura 7: Estrutura dos alcalóides encontrados no gênero <i>Pilocarpus</i> :	21
Figura 8: Estrutura química da Pilocarpina.....	21
Figura 9. Extração convencional de alcalóides do jaborandi.....	25
Figura 10: Cromatogramas obtidos através da análise por CG dos extratos de alcalóides totais.....	26
Figura 11: Comprimidos de Pilocarpina.....	30
Figura 12: Spray kin-hidrat	30
Figura 13: Colírio Pilocarpina.....	31

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Alcaloides derivados de *Pilocarpus*.....22

Tabela 2 - Rendimento das extrações de alcalóides de folhas de *P. pennatifolius* de acordo com os métodos A, B e C
.....25

Tabela 3: Eficiência das extrações A, B e C em relação à quantidade de pilocarpina extraída por massa de folhas.....26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 METODOLOGIA	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS DE <i>Pilocarpus</i>	17
4.2 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DE <i>Pilocarpus</i>	20
4.3 CONSTITUINTES QUÍMICOS DE <i>Pilocarpus</i> spp.....	20
4.3.1 Alcalóides	20
4.3.2 Cumarinas	22
4.3.3 Flavonóides	23
4.3.4 Terpenos	23
4.4 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS METABÓLITOS DE <i>Pilocarpus</i>	23
4.5 PILOCARPINA E SUA IMPORTÂNCIA NA ÁREA FARMACÊUTICA	28
5 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

RESUMO

As plantas tem uma grande importância para a população devido as suas fontes de matéria-prima na qual adquirem seus compostos químicos, portanto, existe ainda uma falta de conhecimento sobre propriedades químicas e farmacológicas, para suas segurança e eficácia das plantas medicinais no tratamento das patologias. As plantas do gênero *Pilocarpus* são nomeadas como jaborandi, mas somente *Pilocarpus microphyllus*, que acumula o maior teor de pilocarpina, para crescimento do cabelo, cuidados do fígado e baço. O objetivo do presente trabalho foi investigar aspectos botânicos, químicos e farmacológicos *Pilocarpus* (jaborandi) e a extração da pilocarpina. Foram utilizados artigos científicos nos anos de 1953 a 2018. Trata de uma revisão no qual foram mostrados características de espécies do gênero *Pilocarpus* e do metabólito conhecido como pilocarpina de grande importância na área farmacêutica. Além da ação colinérgica da pilocarpina que atua diretamente nos receptores neuro-muscarínicos e musculatura lisa da íris e glândulas de secreção, esse metabólito também é utilizada na produção de medicamentos usados na xerostomia “secura da boca” e em produtos cosméticos para tratamento de queda capilar. Os farmacêuticos são importantes profissionais que podem contribuir tanto na pesquisa quanto na formulação de fármacos de origem vegetal e também na orientação dos pacientes em relação as interações, reações adversas e conservação dos medicamentos que são prescritos por profissionais autorizados.

Palavras-chave: Jaborandi, Pilocarpina. *Pilocarpus*.

1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são muito utilizadas pela população no tratamento e cura de várias enfermidades, sendo os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos. Esses recursos são muito utilizados nas regiões mais pobres dos países e por vários grupos étnicos (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005; ALVIM; CRUZ, 2013).

As plantas podem produzir e armazenar substâncias com atividades terapêuticas na raiz, caule e folhas, sendo necessário saber qual parte do vegetal deve ser utilizado na preparação do chá, xarope, pomada ou outras formulações (ROSA et al., 2012).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº26/14 da ANVISA, fitoterápico é definido como medicamento alcançado através de matérias-primas ativas vegetais. É conhecido através da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, contém substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (BRASIL, 2014).

O Decreto nº 5813, de 22 de julho de 2006, aprova a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (PNPMF) garantindo a segurança e eficácia e a qualidade no acesso das plantas. A PNPMF tem como objetivo incentivar o uso de plantas medicinais em vários âmbitos como: produzir práticas populares de uso de plantas medicinais, práticas de cultivo, preparo de plantas medicinais e de manipulação e produção de fitoterápicos (PIETRO; MOREIRA, 2010).

Os efeitos terapêuticos e os constituintes químicos produzidos pelos vegetais chamados de medicinais ainda precisam ser estudados, e causam interesse de pesquisadores envolvendo várias áreas multidisciplinares, como botânica, farmacologia, fitoquímica e etnobotânica, sendo essa última uma área que se destaca o estudo de utilização das plantas medicinais por diversas populações (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

A farmacovigilância compreende atividades referentes à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos e outros problemas referentes a medicamentos. A atuação da Farmacovigilância foi ampliada e inclui: produtos fitoterápicos, produtos tradicionais e complementares, hemoterápicos, produtos biológicos, produtos para a saúde e vacinas (MEYBOOM; GRIBNAU; HEKSTER, 1999 apud OMS, 2005).

Atualmente há um grande aumento em relação ao uso de medicamentos fitoterápicos, mesmo que o sistema da farmacovigilância esteja de acordo com o preconizado pela OMS,

verifica-se a preocupação da dificuldade de obtenção e divulgação dos dados sobre interações entre medicamentos convencionais, fitoterápicos e plantas medicinais. Além disso, vivenciamos uma cultura de automedicação, uso indiscriminado de plantas medicinais com alegações naturais e falta de preparo de profissionais da saúde (LEAL; TELLIS, 2015).

Estudos multidisciplinares são necessários para somar conhecimentos sobre plantas medicinais e mecanismos de ação, efeitos tóxicos e colaterais, assim como as interações com medicamentos quimicamente sintetizados e manter um controle de qualidade adequado fabricação de fitoterápicos (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

O uso de plantas medicinais é uma prática realizada desde os primórdios, mas que hoje vem sendo uma grande aliada para a medicina moderna. A população faz uso de plantas medicinais para fins de tratamento, cura e prevenção de doenças. As plantas medicinais são fontes de moléculas, chamados princípios ativos de plantas superiores, com suas respectivas ações farmacológicas. Os alcalóides constituem-se em um vasto grupo de metabólitos, com grande diversidade estrutural, comparável à dos compostos terpenóides, representando cerca de 20% das substâncias naturais descritas. O uso de extratos vegetais contendo alcalóides como medicamentos, venenos e em poções mágicas, é tratado desde o início da história da civilização e remete aos cuidados atribuídos quanto ao uso de plantas que apresentam esta classe de fármacos (SIMÕES, 2000).

O jaborandi é classificado como um arbusto com cerca de 3 a 7,5 metros de altura, de grande ocorrência no Brasil, desde o norte do Pará ao Rio Grande do Sul. É uma planta bastante cultivada no estado do Maranhão para intuídos comerciais e de exportação. *Pilocarpus jaborandi* apresenta como princípio ativo Pílocarpina, que age nas glândulas salivares e sudoríferas. Essa substância estimula as secreções gástricas, por isso é um ótimo digestivo. Tem efeito semelhante ao da Espinheira Santa. É encontrado em uma região de solo e clima bem característicos. Seu princípio ativo já é largamente usado pela indústria de medicamentos no tratamento do glaucoma para reduzir a pressão intra-ocular. Também como estimulante da salivação e da transpiração, e atualmente tem sido prescrito para o tratamento da xerostomia, que é a redução da produção de saliva (SOUSA, 1991).

O Jaborandi pode ser encontrada em quintais, em pomares de chácara, em feiras, mercados municipais, em casas que vendem produtos naturais, em sites que vendem mudas e também comercializada na forma de cosméticos. O jaborandi era utilizado no passado para estimular o faro de cães de caça. Também é indicado no tratamento de doenças do aparelho respiratório e utilizada na formulação de shampoos utilizado contra a queda de cabelo (PINHEIRO, 1997; VIEIRA, 1999).

As plantas medicinais não substituem o acompanhamento médico e em altas doses podem ser prejudiciais à saúde. Por volta de 30 anos o extrativismo de folhas de jaborandi

aumentou e até os dias atuais continua o risco de extinção de algumas espécies como *Pilocarpus microphyllus*. O Estado do Maranhão é tido como o maior produtor de jaborandi do Brasil, seguido pelo Pará (ANDRADE-NETO, 1996; AVANCINI, 2003).

O presente trabalho tem como objetivo pesquisar características de espécies do gênero *Pilocarpus* enfatizando métodos de extração da pilocarpina.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo pesquisar espécies do gênero *Pilocarpus* enfatizando o alcaloide pilocarpina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características macroscópicas de *Pilocarpus*;
- Descrever as características microscópicas de *Pilocarpus*;
- Pesquisar os constituintes químicos de *Pilocarpus*;
- Pesquisar os tipos de extração e síntese dos metabólitos de *Pilocarpus*;
- Descrever atividades farmacológicas da pilocarpina.
- Descrever a importância da pilocarpina na área farmacêutica.

3 METODOLOGIA

O trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica em livros de plantas medicinais, farmacognosia, botânica e artigos científicos no período (1953 a 2018). Para elaboração do trabalho foram revisadas legislação vigentes sobre plantas medicinais, e realizadas buscas sobre a caracterização botânica, química e farmacológica do gênero *Pilocarpus*.

Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: Jaborandi, Pilocarpina, *Pilocarpus*.

4 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com Souza e Lorenzi (2012) a família Rutaceae possui distribuição pantropical, com cerca de 150 gêneros e 2000 espécies, sendo no Brasil encontrados 32 gêneros e 200 espécies. Alguns gêneros incluindo *Pilocarpus*.

Segundo Souza e Lorenzi (2012) na família Rutaceae são encontrados plantas que se destacam sob o ponto de vista econômico como *Citrus* (laranja, limões, tangerina, limas e cidra), algumas são espécies produtoras de madeira de qualidade *Balfourodendron riedelianum* (pau-marfim), plantas aromáticas como *Ruta graveolens* (arruda) e as espécies de *Pilocarpus* conhecidas como jaborandi utilizadas na extração de Pilocarpina (alcaloide) importante na indústria farmacêutica utilizado na elaboração de produtos oftálmicos.

De acordo com Pinheiro (1997) e Lima (2008) apud Lima et al., (2015) a espécie *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew é nativa do Norte e Nordeste do Brasil de ocorrência no leste do Estado do Pará, oeste e norte do Maranhão e ao norte do Piauí, movimentando o extrativismo de toneladas todos os anos nestes estados.

De acordo com IBAMA (2008) apud Lima et al., (2015) diante da importância e uso desta espécie, a mesma foi explorada durante décadas no norte e nordeste do Brasil de maneira insustentável, a ponto de atualmente constar na Lista Oficial das Espécies da Flora Brasileira Ameaçadas de Extinção.

4.1 CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS DE *Pilocarpus*

Nome Científico: *Pilocarpus jaborandi* Holmes (Jaborandi Baiano).

Sinonímia: *Pilocarpus officinalis* Pohl. e *Pilocarpus microphyllus* Stapf. (Jaborandi do Pará).

Sinônimos Científicos: *Pilocarpus cearensis* Rizzini.

Nomes Populares: jaborandi, jaborandi-legítimo, yaborã di (Tupi), jaborandipernambucano, jaborandi-do-maranhão, jaborandi-três-folhas, jaborandi-manso, jaborandi-verdadeiro, jaborandi (inglês, espanhol, francês, italiano).

Família Botânica: Rutaceae.

Parte Utilizada: Folha e talo.

Porte: de 3 a 7,5 metros (Figura 1).



Figura 1: Aspecto geral *Pilocarpus jaborandi*

Fonte: <http://tropical.theferns.info/image.php?id=Pilocarpus+jaborandi>

Nome Científico: *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardleworth

Nomes Populares: jaborandi, jaborandi-do-maranhão, jaborandi-do-maranhão, jaborandi-da-folha-pequena, jaborandi-legítimo, jaborandi.

Família Botânica: Rutaceae.

Porte: 1,2 metros

De acordo com Lorenzi e Matos (2008) *Pilocarpus microphyllus* é um pequeno arbusto ramificado (Figura 2), nativo do norte e nordeste do Brasil, sendo encontrado desde o estado do Piauí até a Amazônia. Folhas com pequeno pecíolo, compostas, imparipenadas com sete folíolos, ápice emarginado e flores amarelo-esverdeadas.



Figura 2: folhas de *Pilocarpus microphyllus*
Fonte: MIURA (2009)

Nome Científico: *Pilocarpus pennatifolius* Len

Sinonímia: *Pilocarpus pinnatus* Mart. ex Engl., *Pilocarpus trigugatus* Lem., *Pilocarpus selloanus* Engl., *Pilocarpus pennatifolius* var. *selloanus* (Engl.) Hassl.

Nomes Populares: jaborandi, jaborandi-do-norte, pimenta-de-cachorro, cataí-guaçu, ibirataí, jaborandi-manso.

Família Botânica: Rutaceae.

Porte: 2-3 metros

De acordo com Lorenzi e Matos (2008) *Pilocarpus pennatifolius* (Figura 2) é um arbusto pouco ramificado, nativo do sul e sudeste do Brasil, atualmente quase extinto devido a extração da pilocarpina. As folhas são compostas pinadas, com folíolos glabros, aromáticos e coriáceos. As flores são amareladas e formam longas espigas terminais e axilares.



Figura 3- *Pilocarpus pennatifolius* Lem.

Fonte: http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/open_sp.php?img=5900

4.2 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DE *Pilocarpus*

De acordo com Santos (2008) a epiderme apresenta, em ambas faces, células poligonais com cutícula espessada e estriada. Os estômatos são pequenos, classificados como anomocítico e são edificados na epiderme inferior. Nas epidermes podem aparecer esferocristais de hesperidina. Possuem raríssimos tectores unicelulares. Poucas vezes podem ser observados

pêlos glandulares com glândula globosa pluricelular. O parênquima paliçádico é constituído por uma fileira de células curtas. No mesófilo, observa grandes glândulas esquivas produtoras de óleo essencial, principalmente perto da 2ª epiderme superior

No parênquima lacunoso frouxo, composto por 10 a 15 lâminas de células identificando-se numerosas drusas de oxalato de cálcio. Os feixes vasculares são fortemente espessados, especialmente as que ocorrem na nervura mediana. Drusas são encontradas no parênquima paliçádico.

Figura 4. *Pilocarpus microphyllus* Stapf

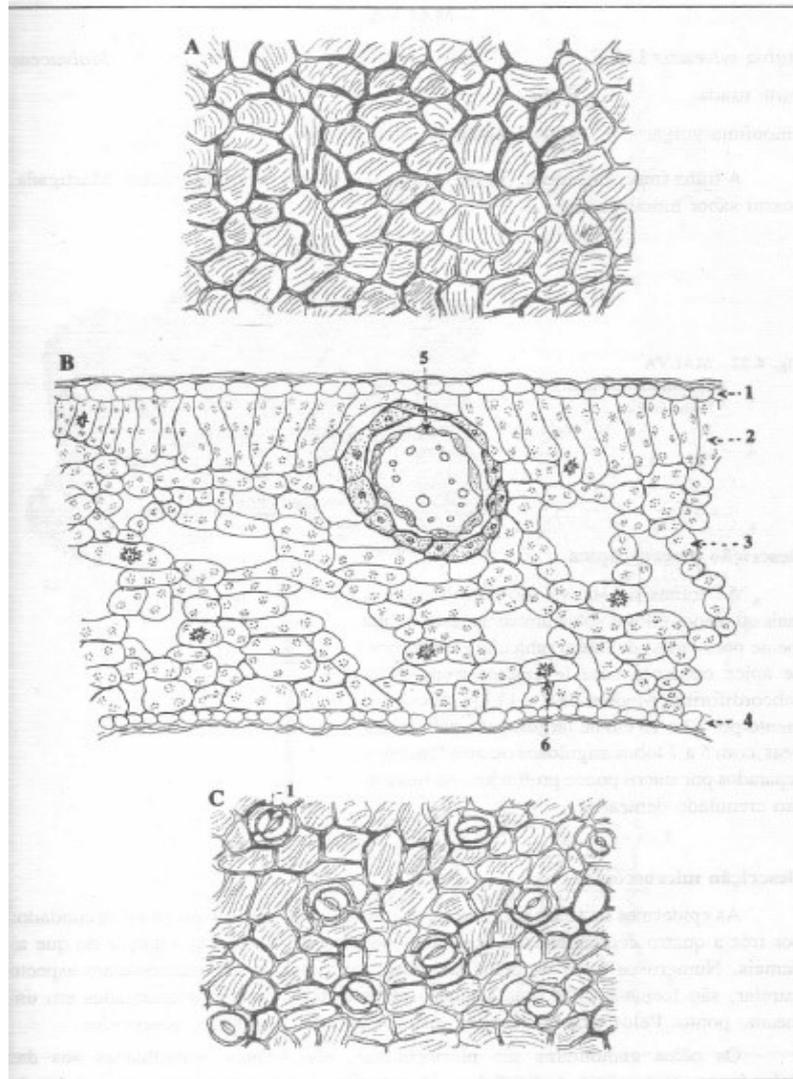


Figura 4. A - Epiderme superior vista de face mostrando cutícula estriada. B - Corte transversal: 1 - epiderme superior; 2 - parênquima paliçádico; 3 - parênquima Lacunoso; 4 - epiderme inferior; 5 - glândula endógena; 6 - cristal de drusa. C - Epiderme inferior vista de face com cutícula estriada: 1 - estômato.

Fonte: Farmacognosia - 2ª Edição

De acordo com Andrade, Lameira e Trindade (2014) as folhas adultas de jaborandi (*Pilocarpus microphyllus* Stapf ex wardleworth) em posição ventral apresentam aspecto levógiro (pedem para esquerda). As folhas apresentam um padrão de nervuras pinadas,

classificadas como broquidódromo e levógira com nervuras primárias, secundárias e terciárias (Figura 5).

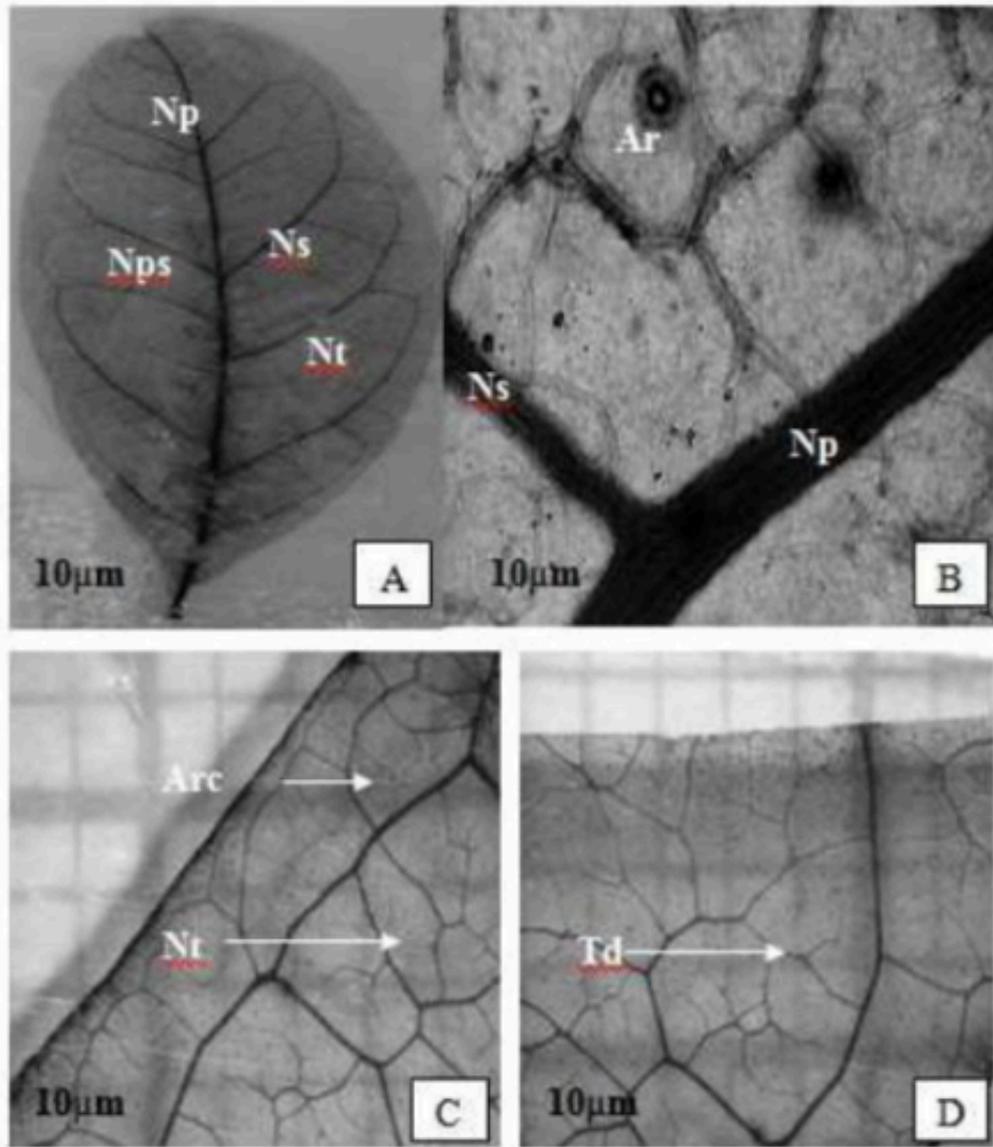


Figura 5: *Pilocarpus microphyllus* padrão de venação (arquitetura foliar) A: aspecto geral padrão broquidodrómo, nervuras primária (Np), secundária (Ns), terciária (Nt) e nervura pseudo-secundárias (Nps), B: aréolas (Ar), C: nervuras terciárias (NT) formando arcos (Arc), D: terminações dicotômicas (Td).

Fonte: ANDRADE; LAMEIRA; TRINDADE (2014)

No trabalho realizado por Cruz; Melo-de-Pinna (2011) abordam caracteres anatômicos do gênero *Pilocarpus* para futuros estudos taxonômicos da família Rutaceae. Foram observadas as seguintes características das espécies estudadas incluindo o gênero *Pilocarpus*: estômatos em ambas as superfícies; cavidades secretoras, tipo de mesofilo; padrão de nervação camptódromo-brochidodromo; e cilindro vascular livre na região basal do pecíolo (Figura 6).

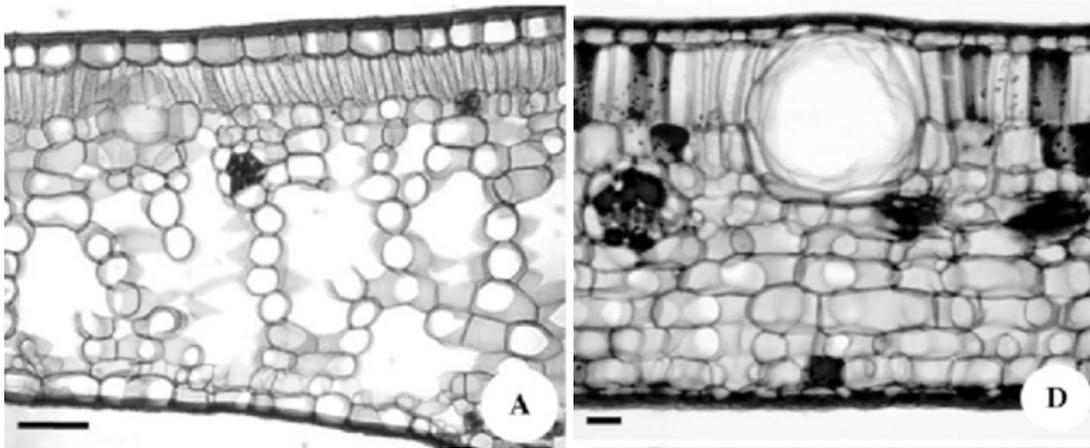


Figura 6: Corte Transversal das folhas de: A - *Pilocarpus jaborandi*. B- *Pilocarpus pauciflorus*.
Fonte: CRUZ; MELO-DE-PINNA (2011).

4.3 CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Pilocarpus* spp.

4.3.1 Alcalóides

De acordo com Klein-Júnior; Henriques (2017) os alcaloides são metabólitos obtidos de plantas, organismos marinhos, fungos e animais, muitos apresentam características básicas, mas podem ser encontrados alcaloides neutros e até ácidos. Os alcaloides podem ser denominados como substância orgânica cíclica contendo nitrogênio na molécula. Os alcaloides verdadeiros são aqueles que além de apresentarem o nitrogênio na molécula, derivam de aminoácidos.

Para Klein-Júnior; Henriques (2017) os alcaloides são encontrados principalmente nas epidermes e tegumentos externos das sementes e apresentam grande relevância para os organismos produtores como: estoque de nitrogênio, proteção à radiação ultravioleta, defesa química contra predadores.

De acordo com Andrade-Neto et al., 1994 e Santos;Moreno, 2004 apud Miura (2009) a partir de espécies de jaborandi (*Pilocarpus* sp) já foram identificadas as estruturas dos seguintes alcalóides: pilocarpina (1), isopilocarpina (2), pilocarpidina (3), isopilocarpidina (4), pilosina (5), isopilosina (6), epiisopilosina (7), epiisopiloturina (8), 13- nora-7(11)-dehidropilocarpina (9), *N,N*-dimetil-5-metoxi-triptamina (10), *N,N*-dimetil- triptamina (11), plastidesmina (12), (1*H*)-4-metoxi-2-quinolone (13) e dictamina (14) (Figura 7). Nem todos os alacóides identificados na figura 7 apresentam atividade farmacológica descrita, podendo ser promissores tanto para usos medicinais humanos e veterinário.

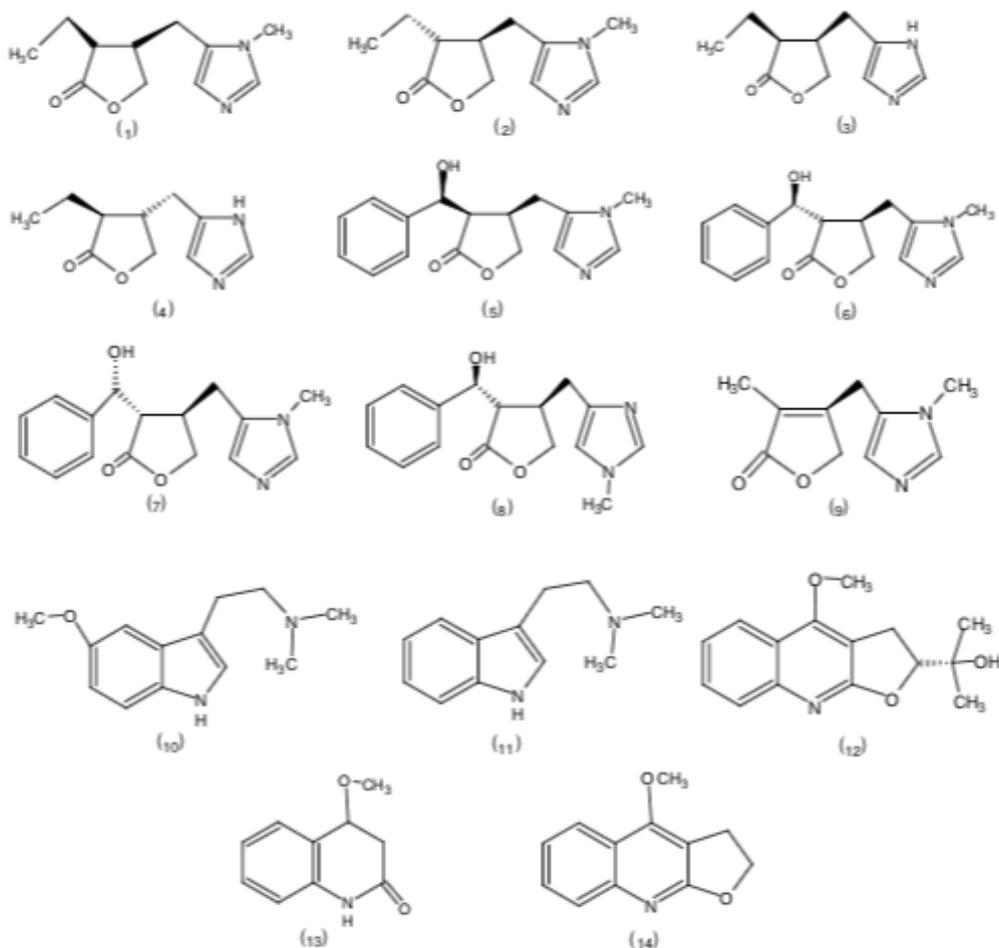


Figura 7: Estrutura dos alcalóides encontrados no gênero *Pilocarpus*: (1) pilocarpina, (2) isopilocarpina, (3) pilocarpidina, (4) isopilocarpidina, (5) pilosina, (6) isopilosina, (7) epiisopilosina, (8) epiisopiloturina, (9) 13-nora-7(11)-dehidro-pilocarpina (10) *N,N*-dimetil-5-metoxi-triptamina, (11) *N,N*-dimetil-triptamina, (12) plastidesmina, (13) (1*H*)-4-metoxi-2-quinolone e (14) dictamina.

Fonte: SANTOS; MORENO (2004) apud MIURA (2009).

Segundo Vital e Acco (2006) apud Miura (2009) a pilocarpina é alcaloide colinérgico presente nas folhas do jaborandi em maior concentração em relação aos outros órgãos e apresentam estrutura de uma amina terciária (Figura 8).

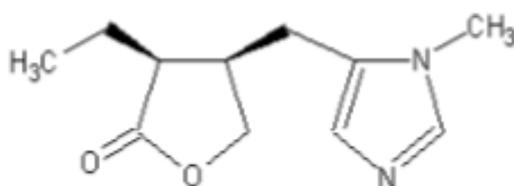


Figura 8: Estrutura química da Pilocarpina
Fonte: MIURA (2009).

De acordo com Conceição (2004) a pilocarpina e outros alcaloides relacionados foram isolados de várias espécies de *Pilocarpus* conforme tabela 1.

Tabela 1. Alcaloides derivados de *Pilocarpus*

Alkoloid	Species	Activities
pilocarpine (1)	<i>P. jaborandi</i>	Sialagogue
	<i>P. microphyllus</i>	Diuretic
	<i>P. pennatilolius</i>	Febrifuge
	<i>P. racemosus</i>	
	<i>P. trachyllophus</i>	
isopilocarpine (2)	<i>P. jaborandi</i>	
	<i>P. microphyllus</i>	
	<i>P. pennatilolius</i>	
pilocarpidine (3)	<i>P. jaborandi</i>	
isopilocarpidine (4)	<i>P. jaborandi</i>	
pilosine (5)	<i>P. jaborandi</i>	
	<i>P. microphyllus</i>	
isopilosine (6)	<i>P. jaborandi</i>	
epiisopilosine (7)	<i>P. jaborandi</i>	
epiisopiloturine (8)	<i>P. jaborandi</i>	
13-nor-7(11)-dehidro-pilocarpine (9)	<i>P. trachyllophus</i>	
<i>N,N</i> -dimethyl-5-methoxy-triptamine (10)	<i>P. organensis</i>	Hallucinogen
<i>N,N</i> -dimethy-triptamine (11)	<i>P. organensis</i>	Hallucinogen
elastydesmine (12)	<i>P. grandiflorus</i>	
(1H)-4 methoxy-2-quinolone (13)	<i>P. grandiflorus</i>	
dictamine (14)	<i>P. grandiflorus</i>	Antifungic
		Vasorelaxing
		Photosensitizing
		Anticoagulant

Fonte: Conceição (2004)

4.3.2 Cumarinas

De acordo com Kuster;Rocha (2000) as cumarinas são metabólitos secundários derivados do metabolismo da fenilalanina, sendo um dos precursores o do ácido *p*-cinânico além do ácido *p*-cumarínico.

De acordo com Amaro-Luis et al., (1990) apud Santos (2004) apesar de ainda ter estudos sobre o isolamento de produtos secundários de *Pilocarpus* sp. há muito tempo, o isolamento de cumarinas foi exposto há pouco mais de uma década a partir das folhas de *P. goudotianus*.

Para Manderfeld et al., (1997) apud Braz (2000) eficácia das infusões de jaborandi no tratamento de doenças de pele, como psoríase e vitiligo, pode estar relacionada com essa classe

de produtos naturais. Atualmente, várias cumarinas tem sido utilizadas também para repigmentação da pele.

De acordo com os trabalhos de revisão de Kuster;Rocha (2000) as cumarinas apresentam as seguintes atividades farmacológicas: ação anticoagulante (dicumarol), atividade imunossupressora, relaxante vascular, hipolipidêmica e hipotensora (escoparona) antiespasmódica (escopoletina), atividades vasodilatadora, espasmolítica, antitrombótica, atividade antioxidante, anti-HIV, antidepressivo, inibição da agregação plaquetária, ação hepatoprotetora e antiinflamatória.

4.3.3 Flavonóides

De acordo com Zuanazzi; Montanha; Zucolotto (2017) os flavonóides representam um dos mais importantes grupos de produtos naturais fenólicos e, são biossintetizados a partir da fenilpropanóides. Estes metabólitos são obtidos de espécies de *Passiflora* spp.; *Citrus* (Rutaceae) e *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae), que apresentam teores significativos de flavonoides.

Conforme Zuanazzi; Montanha; Zucolotto (2017) nas espécies da família Rutaceae os flavonoides são abundantes no pericarpo, principalmente heterosídeos de flavanonas, heterosídeos de flavona conhecidos como citroflavonoides usados em manifestações de insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica. No *Ginkgo* flavonoides estão presentes nas folhas e são indicados para casos de vertigens, zumbidos provenientes de problemas circulatórios periféricos.

4.3.4 Terpenos

De acordo de Santos et al; (1997) Braz (2000) vários relatórios trataram dos terpenos presentes nas espécies de *Pilocarpus*, principalmente em óleos voláteis. Os terpenos são biossintetizados a partir de IPP (isopentenil difosfato), através da via de mevalonato que dá origem aos mono- (C10), sesqui- (C15), di- (C20) e triterpenos (C30).

4.4 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS METABÓLITOS DE *Pilocarpus*

De acordo com Scheerer (2001) apud Barnabé (2008) a pilocarpina é um alcaloide presente apenas nas folhas de jaborandi, na faixa concentração de 0,5 a 1%. Os fatores

climáticos e tipo de solo podem influenciar na variação da concentração dos alcaloides. Nas folhas jovens o percentual de pilocarpina é maior em relação as folhas velhas.

De acordo com Merck (1983) a pilocarpina é um alcaloide que pode ser adquirido na forma de cristais. Sua estrutura molecular é fórmula química é $C_{11}H_{16}N_2O_2$, e sua massa molecular é 208,26 g/mol. Seu ponto de fusão é 34°C e o de ebulição é 260°C, sendo que nesta temperatura ocorre uma parcial conversão à isopilocarpina. A pilocarpina é solúvel em água, álcool e clorofórmio. A pilocarpina é uma substância sensível à temperatura e ao pH e a degradação dela em solução aquosa ocorre por hidrólise ou por epimerização.

Segundo Saldaña (1999) apud Braz (2000) extração convencional apresenta o fluxograma (Figura 9) de uma extração convencional de alcalóides de jaborandi, a qual consiste nas etapas de preparo da matéria-prima, seguida de extração e purificação dos princípios ativos através da alternância de pH. Este tipo de extração é definido por ser demorado e pouco seletivo, além de usar grande quantidade de solventes orgânicos, o que pode impedir a fabricação de um produto de alta qualidade, ou seja, sem resíduos tóxicos.

De acordo com Conceição (2004) os alcaloides são extraídos do material vegetal com um solvente orgânico apolar (éter de petróleo, hexano), visando a remoção de ácidos graxos, clorofila e outros pigmentos. Posteriormente são realizadas extrações com solventes de média alta polaridade (clorofórmio, diclometano, metanol ou etanol). A extração pode ser realizada em meio ácido para moléculas básicas para converter as substâncias em seus respectivos sais, ou utiliza-se solução alcalina para eliminar outras substâncias polares.

Nas pesquisas realizadas por Conceição (2004) foram realizados três métodos de extração da pilocarpina das folhas de *P. pennatifolius* conforme metodologia descritas na literatura, testadas quali- e quantitativamente por Cromatografia gasosa (CG).

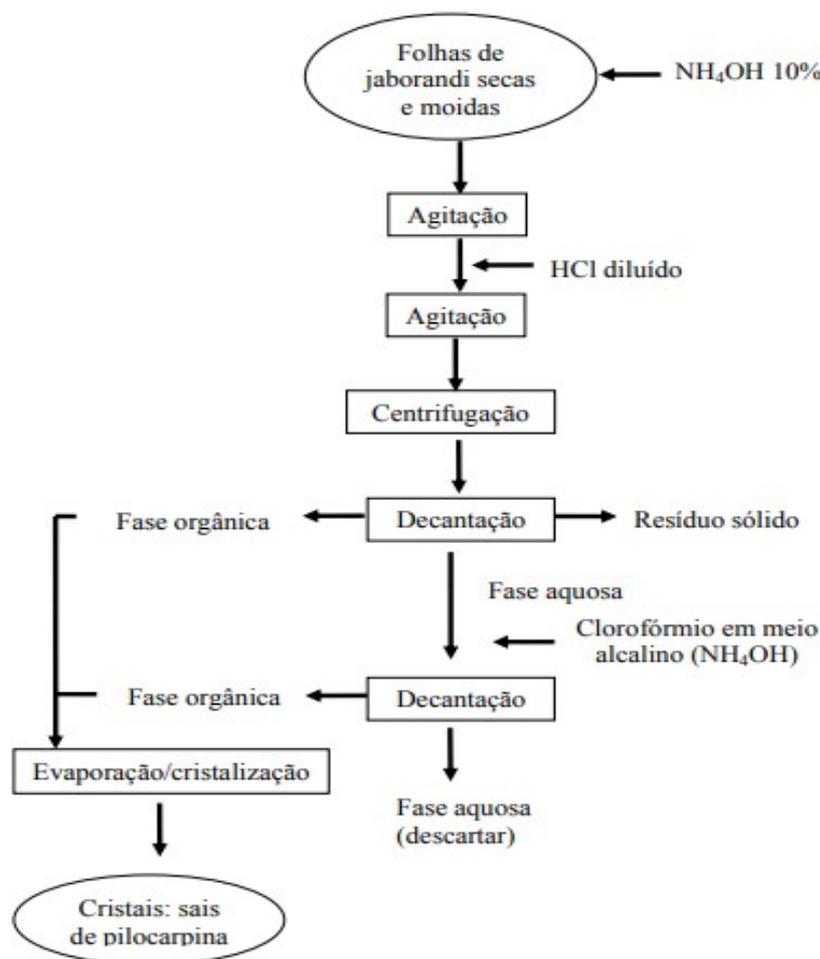


Figura 9. Extração convencional de alcalóides do jaborandi
 Fonte: SALDAÑA (1999)

Os resultados obtidos por Conceição (2004) confirmaram que a metodologia que utiliza a alcalinização do extrato orgânico permitiu a obtenção de maior massa de alcalóides totais, sendo a extração B a mais eficiente (Tabela 2).

Tabela 2 - Rendimento das extrações de alcalóides de folhas de *P. pennatifolius* de acordo com os métodos A, B e C

MÉTODO	MASSA DO EXTRATO TOTAL (mg)			MÉDIA	RENDIMENTO
					(% m/m)
A	158,3	156,2	162,8	159,1 ± 3,4	1,59
B	169,9	174,8	178,1	174,3 ± 4,1	1,74
C	127,7	122,6	129,0	123,1 ± 9,1	1,23

Fonte: CONCEIÇÃO (2004)

De acordo com Conceição (2004) no cromatogramas obtidos por CG a extração A forneceu maior quantidade de pilocarpina (Figura 10).

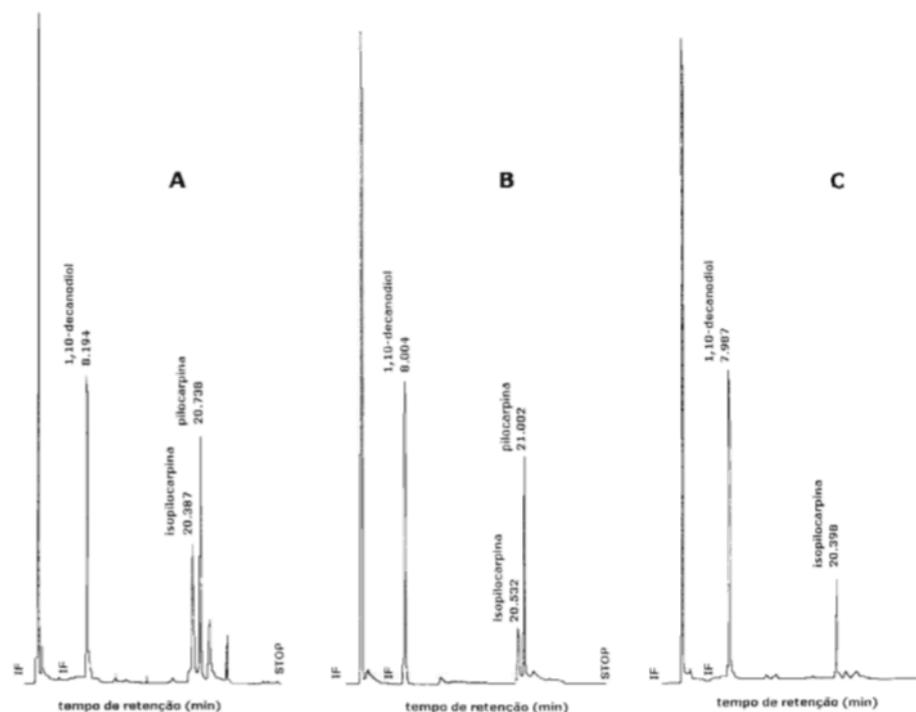


Figura 10: Cromatogramas obtidos através da análise por CG dos extratos de alcalóides totais
Fonte: CONCEIÇÃO (2004)

Conforme Conceição (2004) as concentrações de pilocarpina obtidas nos extratos das folhas de *P. pennatifolius* determinadas por CG foram conforme descritos na tabela 3. Os resultados obtidos estão em conformidade com os descritos na literatura comprovando a eficiência dos métodos utilizados na extração de pilocarpina de *Pilocarpus*.

Tabela 3: Eficiência das extrações A, B e C em relação à quantidade de pilocarpina extraída por massa de folhas.

MÉTODO	PILOCARPINA (mg/g)
A	1,07 ± 0,49
B	1,01 ± 0,21
C	n.d.

nd = não detectado

Fonte: CONCEIÇÃO (2004)

Nas pesquisas desenvolvidas por Barnabé (2008) foi realizado um estudo de aplicabilidade da tecnologia de extração através de fluidos supercríticos na recuperação e purificação da pilocarpina e epiisopiloturina extraídas das folhas de jaborandi e de um resíduo industrial semi-sólido gerado na extração da pilocarpina por solventes orgânicos. Também foi realizada a investigação da influência do acoplamento de uma coluna de adsorção (sílica-gel) em ambiente supercrítico visando purificar os extratos. Os ensaios de extração contemplaram pressões de 200 a 300 bar e temperaturas de 40, 50 e 60°C, utilizando CO₂ puro e CO₂ + 10% (em massa) de etanol. A epiisopiloturina, alcalóide também encontrado no extrato de jaborandi, tem atividade biológica semelhante à pilocarpina, embora atue por mecanismos diferentes

Conforme Barnabé (2008) a extração de pilocarpina e epiisopiloturina de matrizes vegetais e resíduos industriais podem ser consideradas validas dentro das seguintes condições operacionais: pressão de 200 e 300 bar e temperaturas de 40 a 60°C.

De acordo com Barnabé (2008) com relação as extrações usando CO₂ puro:

- Aumentos de pressão e de temperatura favorecem a extração de pilocarpina e epiisopiloturina.
- A matriz que contém o princípio ativo tem grande influência no processo de extração: as folhas de jaborandi ofereceram maior resistência do que a pasta residual, e a 200 bar, aumentos de temperatura diminuem a extratibilidade da pilocarpina.
- A recuperação de pilocarpina obtida na extração com folhas de jaborandi a 60°C e 300 bar, foi de apenas 15%, mas para a pasta alcançou 84,5%.
- Ocorre contaminação do extrato por clorofila.

De acordo com Barnabé (2008) com relação as extrações usando CO₂ + 10% etanol:

- Aumentos de temperatura favorecem a extração a 300 bar.
- A adição de 10% de etanol em massa ao CO₂ supercrítico favorece a extração da pilocarpina, epiisopiloturina e da clorofila das folhas de jaborandi e da pasta residual.
- A recuperação de pilocarpina das folhas de jaborandi foi de 33%, e foi superior a 90%, da pasta.

De acordo com Barnabé (2008) em relação ao acoplamento de uma coluna de adsorção:

- A sílica-gel tem grande capacidade de adsorção de pilocarpina, epiisopiloturina e clorofila em ambiente supercrítico com CO₂ puro.
- A afinidade da clorofila pela sílica-gel é muito alta, deslocando o equilíbrio de adsorção da pilocarpina e epiisopiloturina em ambiente supercrítico com CO₂ puro.

- A adição de 10% de etanol ao CO₂-SC desloca o equilíbrio de adsorção da clorofila, assim como da pilocarpina e epiisopiloturina, desorvendo esses solutos da sílica-gel.

4.5 PILOCARPINA E SUA IMPORTÂNCIA NA ÁREA FARMACÊUTICA

De acordo Corrêa (1969) apud Conceição (2004) as espécies do gênero *Pilocarpus* começaram a ser estudadas quanto às suas propriedades farmacológicas apenas em 1873, quando comprovado que o jaborandi era um potente estimulante do sistema secretório, apresentando atividades de sialagoga, diurético e diaforético.

Segundo Miura (2009) em pacientes com xerostomia a pilocarpina age como um composto farmacológico colinérgico, de ação muscarínica, com características para os receptores M3, atuando sobre os receptores pós-ganglionares em células do sistema nervoso parassimpático. De acordo com a dose administrada sistemicamente, a pilocarpina aumenta a secreção de saliva, suor, lágrima, suco gástrico, e pancreático, e também secreção das células mucosas do trato respiratório (Pfizer Canada Inc, 2010). Se administrada por via tópica, a pilocarpina conseguirá ter um efeito sialogogo melhor em relação à administração sistêmica, além de efeitos colaterais reduzidos quando utilizados em concentrações maiores do fármaco.

De acordo com Miura (2009) cumarinas isoladas das espécies de *Pilocarpus* também mostraram bons segmentos como inibidores de germinação inseticidas, antioxidantes e contra a doença de Chagas. As cumarinas sintéticas derivadas da seselina indicam atividade potencial contra o HIV.

A eficácia das infusões de jaborandi no tratamento de doenças de pele pode ser destinada a classe de substância composta por sua atividade fotossensibilizante. Sendo assim existe repigmentação da pele para tratamento de psoríase e vitiligo que atualmente são realizados por fotoquimioterapia, esta técnica é baseada no uso tópico ou oral de uma cumarina combinado com irradiação do local afetado com luz UVA.

De acordo com Brasil (2018) considerando a necessidade da atualização dos parâmetros sobre o glaucoma no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos portadores dessa patologia, a portaria Nº 1, de 02 de abril de 2018 aprova o Protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas do Glaucoma. O glaucoma é definido como uma doença multifatorial, caracterizada como neuropatia óptica crônica progressiva, sendo o principal fator de risco o aumento da pressão intraocular (PIO).

O protocolo aprovado preconiza o tratamento dos pacientes de glaucoma de pressão normal (GPN), sendo o objetivo primário a redução da PIO. Os fármacos mais usados são

tópicos ou na forma de colírios e podem ser classificados em cinco categorias principais: betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas.

Segundo Brasil (2018) a pilocarpina é o principal representante da classe de parassimpaticomiméticos, também conhecidos como mióticos ou colinérgicos usados no tratamento de glaucoma, sendo que o mecanismo de ação ocorre da seguinte forma:

Seu mecanismo de ação hipotensora baseia-se no aumento do escoamento do humor aquoso por contração da musculatura ciliar e deslocamento do esporão escleral, aumentando os espaços de drenagem intertrabeculares. A pilocarpina reduz o escoamento uveoescleral, podendo aumentar a PIO em olhos dependentes dessa via para drenagem do humor aquoso. Após a instilação, a concentração máxima no humor aquoso é atingida em 20 minutos, com redução média de 20% na PIO. A pilocarpina apresenta efeito hipotensor; entretanto, o alto índice de efeitos adversos limita a sua indicação (MELO; ALMEIDA; ALMEIDA, 2011; ALLINGHAM, 2015 apud BRASIL, 2018).

De acordo com Brasil (2018) pode promover os seguintes efeitos colaterais:

Os efeitos adversos oculares com o uso de pilocarpina são comuns e podem interferir na qualidade de vida do paciente e na adesão ao tratamento. Espasmo no músculo ciliar pode ocasionar cefaleia frontal, que usualmente é autolimitada. Miose é um dos efeitos mais marcantes, podendo levar à formação de sinéquias posteriores e, raramente, à oclusão pupilar. A miopia é induzida pela acomodação por deslocamento anterior do cristalino, geralmente em jovens fânicos. Foi relatado um efeito cataratogênico com o uso desse medicamento, além de descolamento de retina causado por tração vitreoretiniana. Cistos pigmentados de íris, buraco macular e toxicidade corneana também são efeitos adversos descritos. As reações adversas sistêmicas são raras, representadas pelo efeito muscarínico do fármaco em diferentes sistemas. A pilocarpina é contraindicada para pacientes hipersensíveis ou intolerantes e para pacientes com uveíte anterior ativa, *rubeosis iridis*, bloqueio pupilar, glaucoma congênito e doença pulmonar avançada (MELO; ALMEIDA; ALMEIDA, 2011; ALLINGHAM, 2015 apud BRASIL, 2018).

Para tratamento de glaucoma a pilocarpina só pode ser vendida sob prescrição médica. De acordo com as definições de conduta do farmacêutico, ele é um profissional da saúde que pode trabalhar de forma integrada com a equipe multidisciplinar, tendo um papel fundamental na redução de problemas relacionados a medicamentos. Através da dispensação cabe ao farmacêutico orientar o paciente em relação as interações, reações adversas e conservação dos medicamentos.

De acordo com Pereira, (2017) o uso de pilocarpina em pacientes com xerostomia têm apresentado bons resultados, sendo gerado patentes com foco nas formas de administração, uma vez que o uso sistêmico do comprimido Salagen® (Figura 11) tem acontecido apenas em

pacientes que toleram os efeitos colaterais colinérgicos desse fármaco. Porém, a forma farmacêutica de comprimido é a única atualmente reconhecida no mercado com benefício para o tratamento de doenças que causam a secura na boca por longo tempo levando a sequelas graves ao paciente. Outras formas de aplicação do fármaco, conhecida, não estão disponíveis no mercado.

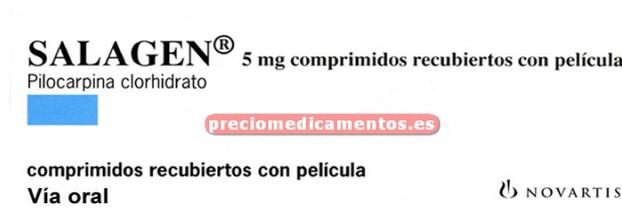


Figura 11: comprimidos de plocarpina

Fonte: <https://www.preciomedicamentos.es/salagen-5-mg-84-comprimidos-pilocarpina/>

Conforme com as pesquisas de Santos (2012) a formulação farmacêutica experimental -solução com 1,54% de pilocarpina em spray (Figura 12) sobre o fluxo salivar foi testada em pacientes com relatos de boca seca, favorecendo a qualidade de vida, agradando os pacientes que são tratados com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.



Figura 12: Spray kin-hidrat

Fonte: <https://www.ultrafarma.com.br/spray-kin-hidrat-com-40ml>

De acordo Filho et al, (2003) os agentes antiglaucomatosos são classificados em diversos grupos de acordo com sua estrutura química e seu mecanismo de ação. Como toda doença crônica, o glaucoma apresenta problemas relacionados ao tratamento, que é influenciada por vários fatores, entre eles o custo dos medicamentos, principalmente para populações de baixa renda. O custo diário do tratamento do glaucoma está relacionado com diversos fatores

como: preço dos colírios, volume e número de gotas pode também levar a menor duração e maior custo para os usuários (Figura 13).



Figura 13: Colírio pilocarpina

Fonte: <https://www.buladeremedio.com.br/termos/retina>

5 CONCLUSÃO

Concluiu-se que as plantas do gênero *Pilocarpus* são medicinais e *P. microphyllus*, é uma espécie utilizada para fins terapêuticos, sendo importante para algumas necessidades em específico, para uso oftalmológico. É válido destacar que por se tratar de forma farmacêutica colírio, uma solução estéril, a mesma só podem ser produzidas em indústrias farmacêuticas de produtos quimicamente sintetizados ou fitofármacos com critérios de eficácia e segurança bem estabelecidos, não sendo recomendado o seu uso na forma de preparações caseiras.

Além da ação colinérgica da pilocarpina que atua diretamente nos receptores neuro-muscarínicos, na musculatura lisa da íris e glândulas de secreção. A pilocarpina também é utilizada na produção de medicamentos usados no tratamento da xerostomia “secura da boca”, muito comum em pacientes que se encontram a realizar tratamento de rádio ou quimioterapia do cancro de garganta e em produtos cosméticos para tratamento de queda capilar.

Os farmacêuticos são importantes profissionais que podem contribuir tanto na pesquisa quanto na formulação de fármacos de origem vegetal e também na orientação dos pacientes em relação as interações, reações adversas e conservação dos medicamentos que são prescritos por profissionais autorizados.

REFERÊNCIAS

ABREU, F. S. A.; MOURA, R. B. M. Pilocarpus. **Infarma**. 26 (3), p. 149-156, 2014. Disponível em: < <http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/625>. Acesso em: outubro de 2018.

AMARO-LUIS, JM; MASSANET, GM; PANDO, E.; RODRIGUEZ LUIZ, F. Novos cumarinos de *Pilocarpus goutianus*. **Planta Med.**, v. 56, p. 304-306, 1990

ANVISA. **O que são fitoterápicos?** Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterápicos/pôster_fitoterapicos.pdf.> Acesso em outubro de 2018.

ARTHUR, HR; WUI, WH; MA, CN Um exame das Rutaceae de Hong Kong (Parte I), glicosídeos Flavonóides das espécies de *Zanthoxylum* e ocorrência de hesperidina opticamente ativa. **J. Chem. Soc.** p. 632-635, 1956.

AVANCINI, G.; ABREU, IN; SALDANA, MDA; MOHAMED, RS; MAZZAFERA, P. Indução da formação de pilocarpina em folhas de jaborandi por ácido salicílico e metiljasmonato. **Fitoquímica**, n.2 v.63, p.171-175, 2003.

ASHWOOD-SMITH, MJ; TOWERS, GH; ABRAMOWSKI, Z.; POULTON, GA; LIU, M. Estudos fotobiológicos com dicamnina, um alcalóide de furoquinolina. **Mutat. Res.**, v. 102, n. 4, p. 401-412, 1982

BAPTISTA NETO, C. SUGAYA, N.N. Tratamento da xerostomia em pacientes irradiados na região da cabeça e do pescoço. **Revista Biociência**, Taubaté, v.10, n.3, p.147-151, jul./set. 2004.

BARNABÉ, E. C. **Extração de pilocarpina e epiisopiloturina de jaborandi utilizando processos envolvendo solventes supercríticos** / Élide de Castilho Barnabé. --Campinas, SP: [s.n.], 2008.

BERTRAND, C; FABRE, N; MOULIS, C. Constituintes de *Pilocarpus trachylophus*. **Fitoterapia**, v. 72, p. 844-847, 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.** Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf> Acesso em novembro de 2018

CABRAL, C.; PITA, J. R. Alcalóides – Relevância na Farmácia e no Medicamento. Edição. Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, 2015.

CONCEIÇÃO, A. P. S. **Estabelecimento de culturas in vitro de *Pilocarpus pennatifolius* Lemmaire e estudos iniciais sobre a biossíntese do alcaloide pilocarpina.** Instituto de Química. São Paulo, 2004.

EMBRAPA. **18º Seminário de Iniciação Científica e 2º Seminário de Pós-graduação da Embrapa Amazônia Oriental.** 12 a 14 de agosto de 2014, Belém-PA

FAN, T. Y., WALL, G. M., STERNITZKE, K., BASS, L., MORTON, A. B., MUEGGE, E., Improved high-performance liquid chromatographic determination of pilocarpine and its degradation products in ophthalmic solutions importance of octadecylsilane column choice. **Journal of Chromatography A**, 740: 289 - 295, 1996.

FIGUEIREDO, ACS. ***Achillea millefolium* ssp. *millefolium*:** produção de metabólitos secundários in vivo e in vitro . 1992. 208 p. [Tese de Doutorado, Universidade de Lisboa]

LEAL, L. R.; TELLIS, C. J. M. Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, Vol, 9(4), 253-303, Out-Dez 2015.

LIMA, D. F.; SILVA, R. A. O.; MARQUES, L. G. A.; VÉRAS, L. M. C.; SIMÕES, E. R. B.; LEITE, J. R. S. A.; SANTOS, M. R. M. C.; PESSOA, C . **Prospecção tecnológica do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*):** espécie economicamente importante no norte e nordeste do Brasil.

MACIEL M.A. M.,; PINTO A. C.,; VEIGA JR V. Plantas medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. **Quim. Nova**, vol. 25, No. 3, 429-438, 2002.

MERCK,A. **An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.** Merck & Co. New Jersey, 1983.

MIDDLETON, E.J. Os flavonóides. **Trends Pharmacol. Sci.** , v. 8, p.335-338, 1984.

MIURA, L. M. C. **Isolamento do alcalóide epiisopiloturina a partir da biomassa do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) e avaliação de suas atividades antibacteriana, antileishmania, antiviral, antiesquistosoma e sialagoga.** Teresina - Estado do Piauí – Brasil outubro – 2009

MOURA, E.F. **Divergência genética entre acessos de jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*).** 2003. 75f. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento de Plantas) - Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento de Plantas, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2003.

NEVILLE, G. A., HASAN, F. B., SMITH, I. C. P., Stereoselective epimerization of pilocarpine in aqueous solution as determined by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Can. Journal Chem**, 54: 2094 – 2100, 1975.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância** / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos).

PATHAK, D .; Pathak, K; SINGLA, A. Flavonóides como agentes médicos - avanços recentes. **Fitoterapia**, v. LXII, p. 317-389, 1991

PEREIRA, R. M. S. Efeito de uma formulação farmacêutica de pilocarpina em pacientes com xerostomia: estudo randomizado, controlado, duplo-cego e crossover / Raony Mólím de Sousa Pereira; orientador, Vinícius Pedrazzi. – 2017.

SALDANA, MDA; MOHAMED, RS; MAZZAFERA, P .. Extração supercrítica de dióxido de carbono de metilxantinas de folhas de chá de mate. **Braz. J. Chem. Eng.** São Paulo, v. 17, n. 3, p.251-260. 2000. Disponível em: <http://scielo.br/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S0104-66322000000300001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 26 de junho de 2019.

SANTOS, P. et. al. **Estudo farmacognóstico, avaliação da atividade antioxidante e da toxicidade aguda dos extratos etanólicos brutos das cascas do caule e folhas** .Universidade Federal de Goiás, Goiânia 2008

SANTOS, G. A. S. **Desenvolvimento de formulação líquida do tipo spray a base de pilocarpina e avaliação da atividade sialogoga.** Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí. Teresina – Piauí, 2012

SIMÕES, M.O.; SCHENKEL, E.P; GOSMANN, G.; DE MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade UFSC, 2000.

SOUZA Tatiana M. MOREIRA Hérica R. N. Salgado, Rosemeire C. L. R. Pietro. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais **Revista Brasileira de Farmacognosia. Brazilian Journal of Pharmacognosy** 20(3): 435-440, Acesso em /Jul. 2010

SOUZA FILHO, J. P. et al. A evolução do mercado farmacêutico brasileiro no tratamento do glaucoma nos últimos 30 anos. **Arq. Bras. Oftalmol.**, 66, p. 811-817. 2003.

PINHEIRO, CUB Extrativismo, cultivo e privatização do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Holm, Rutaceae) no Maranhão. **Acta Botanica** Brasília, n.3 v.16, p.141-150, 2002

PINHEIRO, C.U.B. Jaborandi (*Pilocarpus* sp., *Rutaceae*): uma espécie selvagem e sua rápida transformação em cultivar. *Economic Botany*. v. 51, n. 1, p.49-58, 1997 **Rev. Bras. Cienc. Fazenda**. vol.40 no.2 São Paulo abril / junho 2004 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151693322004000200002&script=sci_arttext> Acesso em novembro 2018

ROSA, R.L.; BARCELOS, A.L.V. and BAMPI, G. Investigação do uso de plantas medicinais no tratamento de indivíduos com diabetes melito na cidade de Herval D' Oeste - SC. **Rev. bras. Plantas medicinais**. 2012, vol.14, n.2, pp. 306-310.

SKORUPA, L.A. **Revisão taxonômica de *Pilocarpus Vahl* (Rutaceae)**. São Paulo. 1996. 426 p. [Tese de doutoramento, Instituto de Biologia, Universidade de São Paulo]

SOUSA, MP; MATOS, MEO; MATOS, FJA; MACHADO, MIL; CRAVEIRO, A. A **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras**. Fortaleza: Editora da Universidade Federal do Ceará, 1991. 416

TSAI, J.C.; MCCLURE, C.A.; RAMOS, S.E.; SCHLUNDT, D.G.; PICHERT, J.W. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. **Journal of Glaucoma**, v. 12, n.5, p. 393-398. 2003.

VALDEZ, IH; WOLFF, A.; ATKINSON, JC; MACYNSKY, AA; FOX, PC Uso de pilocarpina durante a terapia de radiação de cabeça e pescoço para reduzir xerostomia e disfunção salivar. **Câncer**, v. 71, n. 5, p.1848-1851, 1993.

VEIGA JR V, PINTO A. C. Plantas medicinais: Cura Segura? **Quim. Nova**, Vol. 28, 3, 519-528, 2005. Disponível em:

http://farmacia.saude.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/23_decreto_n5.813_de22_de_junho_de_2006.pdf.> Acesso em outubro de 2018.