

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS
ANTIMICROBIANAS À BASE DO EXTRATO DE ESPÉCIE DO GÊNERO *Uncaria***

**DEVELOPMENT OF ANTIMICROBIAL PHARMACEUTICAL FORMULATIONS
BASED ON EXTRACTS OF SPECIES FROM THE GENUS *Uncaria*.**

**DESARROLLO DE FORMULACIONES FARMACÊUTICAS ANTIMICROBIANAS
BASADAS EM EXTRACTOS DE ESPECIES DEL GÊNERO *Uncaria*.**

Samara Araújo Bezerra Azevedo

Mestra, Universidade Federal do Maranhão, Brasil

Email: samara.ab@hotmail.com

Tássio Rômulo Silva Araújo Luz

Doutor, Instituto Federal do Tocantins

E-mail: tassio.luz@ifto.edu.br

José Antônio Costa Leite

Mestre, Instituto Florence, Brasil

Email: jcqlite@gmail.com

Maria Cristiane Aranha Brito

Doutora, Faculdade Maurício de Nassau, Brasil

Email: tiane91@hotmail.com

Ricardo Barbosa de Sousa

Doutor, Instituto Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: ricardo.sousa@ifto.edu.br

Patrícia de Maria Silva Figueiredo

Doutora, Universidade Federal do Maranhão

Email: figueiredo.patricia@ufma.br

Denise Fernandes Coutinho

Doutora, Universidade Federal do Maranhão

Email: denise.coutinho@ufma.br

Resumo

O gênero *Uncaria*, pertencente à família Rubiaceae, possui cerca de 60 espécies, distribuídas principalmente em regiões tropicais, tendo muitas espécies usadas tradicionalmente em alguns tipos de infecções e como anti-inflamatórios, a partir da decocção de folhas, galhos e raízes. Este trabalho teve como objetivo caracterizar quimicamente o extrato das folhas de uma espécie do gênero *Uncaria*, presente na flora maranhense, e elaborar um produto de uso tópico à base das mesmas, com ação antimicrobiana e antifúngica. Os ramos da espécie estudada do gênero *Uncaria* foram coletados no

estado do Maranhão, Brasil, e identificadas no Herbário Ático Seabra – UFMA. As folhas secas e pulverizadas foram submetidas a processo extrativo de maceração com etanol 70%, utilizando o hidromódulo de 1:5 (p/v), durante 10 dias, com agitação frequente, obtendo-se o 23,1% de rendimento do extrato. A caracterização química foi realizada através de testes fitoquímicos e dosagem de polifenóis. As formulações de uso tópico foram desenvolvidas na forma de creme em três concentrações, 5%, 10% e 15% a partir do extrato hidroalcoólico seco, e foram submetidas a avaliação da atividade antimicrobiana frente cepas padrão do fungo leveduriforme *Candida albicans* (ATCC 90028), bactérias gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e *Escherichia coli* (ATCC 35218) e a gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), além de serem submetidas a testes de estabilidade preliminar. A prospecção fitoquímica do extrato seco revelou a presença de fenóis, alcaloides, cumarinas, saponinas, esteroides e flavonoides, além do teor de fenóis de 480,9 mg GAE/g. As formulações à base desse extrato apresentaram boa ação antimicrobiana, com destaque frente à espécie *Candida albicans*, e estabilidade satisfatória durante 14 dias. O creme na concentração 10% mostrou-se mais eficaz frente às cepas testadas e apresentou-se estável na temperatura ambiente e na geladeira.

Palavras-chave: Antimicrobiano; Fitoterapia; Unha de gato.

Abstract

The genus *Uncaria*, belonging to the Rubiaceae family, has about 60 species, mainly distributed in tropical regions, with many species traditionally used for certain types of infections and as anti-inflammatories, obtained from decoctions of leaves, branches, and roots. This work aimed to chemically characterize the leaf extract of a species of the genus *Uncaria*, present in the flora of Maranhão, and to develop a topical product based on these leaves, with antimicrobial and antifungal action. Branches of the *Uncaria* species were found in the state of Maranhão, Brazil, and identified in the Ático Seabra Herbarium – UFMA. The dried and pulverized leaves were subjected to an extraction process of maceration with 70% ethanol, using a hydromodulus of 1:5 (w/v), for 10 days, with frequent extraction, obtaining a 23.1% extract yield. Chemical characterization was performed through phytochemical tests and polyphenol dosage. The formulations mentioned were prepared in cream form at three concentrations, 5%, 10%, and 15%, from the dry hydroalcoholic extract, and were subjected to evaluation of antimicrobial activity against standard strains of the yeast fungus *Candida albicans* (ATCC 90028), gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) and *Escherichia coli* (ATCC 35218), and a gram-positive *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), in addition to undergoing preliminary stability tests. Phytochemical screening of the dry extract revealed the presence of phenols, alkaloids, coumarins, saponins, steroids, and flavonoids, as well as a phenol content of 480.9 mg GAE/g. Formulations based on this extract showed good antimicrobial activity, particularly against *Candida albicans*, and guaranteed stability for 14 days. The 10% concentration cream proved more effective against the tested strains and remained stable at room temperature and in the refrigerator.

Keywords: Antimicrobial; Phytotherapy; *Cat's-claw*.

Resumen

El género *Uncaria*, perteneciente a la familia Rubiaceae, cuenta con cerca de 60 especies, distribuidas principalmente en regiones tropicales. Muchas de ellas se utilizan tradicionalmente para ciertos tipos de infecciones y como antiinflamatorios, obtenidas a partir de decocciones de hojas, ramas y raíces. Este trabajo tuvo como objetivo caracterizar químicamente el extracto de hojas de una especie del género *Uncaria*, presente en la flora de Maranhão, y desarrollar un producto tópico a base de estas hojas, con acción antimicrobiana y antifúngica. Se encontraron ramas de la especie *Uncaria* en el estado de Maranhão, Brasil, e identificadas en el Herbario Ático Seabra – UFMA. Las hojas secas y pulverizadas se sometieron a un proceso de extracción por maceración con etanol al 70%, utilizando un hidromódulo de 1:5 (p/v), durante 10 días, con extracción frecuente, obteniendo un rendimiento de extracto del 23,1%. La caracterización química se realizó mediante pruebas fitoquímicas y dosificación de polifenoles. Las formulaciones mencionadas se prepararon en forma de crema en tres concentraciones, 5%, 10% y 15%, a partir del extracto hidroalcohólico seco, y se sometieron a evaluación de la actividad antimicrobiana contra cepas estándar del hongo de levadura *Candida albicans* (ATCC 90028), bacterias gramnegativas *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) y

Escherichia coli (ATCC 35218), y un *Staphylococcus aureus* grampositivo (ATCC 25923), además de someterse a pruebas preliminares de estabilidad. El análisis fitoquímico del extracto seco reveló la presencia de fenoles, alcaloides, cumarinas, saponinas, esteroides y flavonoides, así como un contenido de fenoles de 480,9 mg GAE/g. Las formulaciones basadas en este extracto mostraron una buena actividad antimicrobiana, en particular contra *Candida albicans*, y garantizaron una estabilidad durante 14 días. La crema con una concentración del 10 % resultó más eficaz contra las cepas analizadas y se mantuvo estable a temperatura ambiente y en el refrigerador.

Palabras clave: Antimicrobiano; Fitoterapia, Uña de gato.

1. Introdução

Plantas têm sido tradicionalmente usadas por populações de todos os continentes no tratamento de diversas doenças, além de representar uma fonte importante de substâncias bioativas, que podem constituir modelos para síntese de um grande número de fármacos (Newman; Cragg, 2020). Além disso, estudos indicam que grande parte da população brasileira usa a medicina alternativa como fonte de recursos terapêuticos, com prevalência de cerca de 2,6% no uso recente (Castilhos *et al.*, 2023). Sendo assim, o mercado farmacêutico de produtos à base de plantas é um ramo importante e promissor, apesar de desafios recentes, constituindo-se em uma opção terapêutica eficaz e culturalmente aceita (Oliveira, 2025).

Devido ao interesse popular no emprego de plantas medicinais como terapêutica e como resultado das recomendações da Organização Mundial de Saúde, no ano de 2006, o Governo do Brasil publicou a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (Brasil, 2006 a,b). Essas iniciativas visam o uso racional de plantas medicinais em nosso país, além do incentivo à indústria nacional e preservação da flora brasileira.

Nesse sentido, em 2008, o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos foi implantado, visando a garantia da fitoterapia racional e a implementação da PNPMF no território nacional. Em consequência do trabalho do Programa, em 2009, o Ministério da Saúde divulgou a Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS (RENISUS, ou ReniSUS), que contém 71 espécies vegetais de maior interesse para estudos científicos, visando o desenvolvimento

de fitoterápicos seguros e eficazes (Brasil, 2009). Outros resultados foram a publicação do Formulário Nacional de Fitoterápicos (Brasil, 1ª ed., 2011; 2ª ed., 2021 e atualizado em 2024) e, mais recentemente, o Memento de Fitoterapia (2ª ed., 2025), um guia contendo informações sobre o uso terapêutico e características das plantas medicinais (São Paulo, 2025).

Contudo, para que uma planta seja validada por sua ação terapêutica, são necessários estudos que comprovem sua eficácia, segurança e determinação de parâmetros de qualidade (Pedroso *et al.*, 2021). Assim, são essenciais estudos farmacognósticos, fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos para a determinação da atividade farmacológica de novos compostos, além da identificação de marcadores analíticos para testes de qualidade que confirmem a integridade dessas drogas vegetais (Brito *et al.*, 2016; Campos *et al.*, 2016).

As doenças infecciosas ainda são uma das principais causas de morte no mundo, principalmente devido à resistência microbiana aos medicamentos disponíveis atualmente, tornando-se uma preocupação mundial de saúde pública, sendo relevante a descoberta de novos compostos antimicrobianos (GDB, 2024).

Neste contexto, uma alternativa promissora é o estudo de antimicrobianos de origem vegetal (Subramani *et al.*, 2023), uma vez que geralmente as ações farmacológicas de plantas estão relacionadas aos seus metabólitos secundários, e devido à sua complexidade e diversidade química, podem apresentar substâncias menos tóxicas e com maior eficácia frente à resistência e o surgimento de cepas de microrganismos patogênicos, representando assim uma opção viável para a obtenção de fármacos ou fitoterápicos que possam ser empregados para o controle de infecções bacterianas e fúngicas que acometem a população em geral (Atanasov *et al.*, 2015).

O gênero *Uncaria* (família Rubiaceae) possui cerca de 40-60 espécies, distribuídas principalmente em regiões tropicais, como grande parte da América do Sul, Sudeste da Ásia, China e África (Tropicós, 2026). Muitas espécies de *Uncaria* têm usos tradicionais empíricos em alguns tipos de infecções e inflamação, a partir da decocção de folhas, galhos e raízes (Marques *et al.*, 2025).

Considerando a importância do estudo científico das plantas medicinais, a

problemática da necessidade de novos antibióticos e visando colaborar com o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, este trabalho busca caracterizar o extrato das folhas de uma espécie *Uncaria tomentosa*, presente na flora maranhense, através de ensaios químicos, físicos e físico-químicos e elaboração de um produto de uso tópico à base das mesmas, com ação antimicrobiana e antifúngica, contribuindo efetivamente na obtenção de alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções dérmicas que promovam a formação de abscessos, possibilitando a obtenção de medicamento fitoterápico.

2. Metodologia

Coleta e identificação do material vegetal

Os ramos da espécie *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. foram coletados na Baixada Ocidental Maranhense entre os municípios de São Vicente Ferrer e São João Batista, no estado do Maranhão, Brasil. A confirmação botânica foi realizada pelo Herbário Ático Seabra - UFMA onde exsicatas (nº SLS-1202) contendo os órgãos aéreos da espécie vegetal encontram-se depositadas.

Obtenção dos extratos

As folhas foram secas à temperatura ambiente, na sombra, durante 7 dias e em seguida pulverizadas com moinho de facas, utilizando malha de 2 mm de diâmetro, obtendo um pó grosso. O pó das folhas foi submetido a processo extrativo por maceração com etanol 70%, na proporção de 1:5 (p/v), sob abrigo de luz, durante 10 dias, com agitação frequente. Em seguida, foi filtrado e concentrado em evaporador rotativo, obtendo-se o 23,1% de rendimento do extrato.

Prospecção fitoquímica

O extrato hidroalcoólico obtido foi submetido à pesquisa de metabólitos secundários através dos testes de prospecção fitoquímica de acordo com a metodologia proposta por Matos (2009). Todos os testes foram realizados em triplicata.

Determinações do teor de polifenóis

As concentrações de polifenóis totais foram determinadas utilizando reagente de Folin-Ciocalteu (Merck) e carbonato de sódio a 20%, por espectrofotometria (espectrofotômetro UV-Vis Lambda 35, Perkin Elmer) a 760 nm, após 2 horas de

reação. Os resultados foram expressos como equivalentes de ácido gálico (Sigma) (%), calculados a partir de uma curva padrão de ácido gálico (1 a 30 µg/mL), usada para obtenção da equação da reta.

Formulação farmacêutica e estudo de estabilidade

As formulações de uso tópico foram desenvolvidas na forma de creme em três concentrações, 5%, 10% e 15% a partir do extrato hidroalcoólico seco. Os extratos secos foram incorporados à base do creme, descrita na tabela 2, que foi desenvolvida para permitir a obtenção de preparações adequadas. Todas as formulações foram submetidas ao teste de centrifugação a 3.000 rotações por minuto, durante 30 minutos logo após o preparo. As formulações que não demonstraram separação de fases foram submetidas ao teste de atividade antimicrobiana no laboratório de Microbiologia do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão e também submetidas a testes de estabilidade preliminar, conforme preconizado em manual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2004). Para este teste, amostras das formulações foram armazenadas em três diferentes condições: estufa (40 ± 2 °C), geladeira (5 ± 2 °C) e ambiente ($24,0 \pm 2,0$ °C) ao abrigo da luz. As avaliações destas formulações foram feitas após 24 horas, 7 dias e 14 dias da produção, observando os seguintes parâmetros: organolépticos (cor, aspecto e odor) e físico-químicos (pH e centrifugação).

Avaliação de atividade antimicrobiana

O potencial antimicrobiano foi avaliado pelo método de diluição serial em placas para determinação quantitativa da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração bactericida mínima (CBM). Os microrganismos foram inicialmente reativados a partir das suas culturas. A determinação da CIM através da técnica de microdiluição segundo a metodologia da diluição em caldo proposta pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standard* (2013). Para realização dos testes foram utilizados microrganismos padrão ATCC (*American Type Culture Collection*). As amostras em questão foram cepas padrão do fungo leveduriforme *Candida albicans* (ATCC 90028), bactérias gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)

e *Escherichia coli* (ATCC 35218) e a gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

Os microrganismos foram inicialmente reativados a partir das suas culturas originais e mantidos em meio líquido BHI (Brain Heart Infusion) a 37°C por 24 h. Posteriormente, as amostras foram cultivadas em placas de ágar nutriente a 37°C por 24 h. Em seguida, as colônias foram ressuspendidas em solução fisiológica (0,9 %) até atingir uma turbidez equivalente 0,5 na escala de McFarland. As placas de 96 poços estéreis foram preparadas com 100 µL de caldo BHI e 100 µL do extrato seguido de diluições seriadas, cada inóculo de bactéria foi transferido para os tubos com revelador cloreto de CTT (trifeniltetrazólio) a 1%. Os tubos foram homogeneizados e levados à estufa a 37°C por 24 h. Considera-se como CIM a menor concentração da solução onde não houve crescimento bacteriano visível.

Serão utilizadas as placas incubadas para determinação da CIM em meio líquido para determinação da CBM. Uma alíquota (1 mL) de cada tubo foi inoculada em placas de ágar Müeller Hinton e posteriormente incubadas em ambiente à 37 °C por 24 h. As CBM's serão consideradas para a menor concentração da solução onde não houve crescimento celular sobre a superfície do ágar inoculado (99,9% de morte microbiana), as concentrações foram expressas em mg/g considerando a quantidade de extrato incorporada por grama de formulação final. Os ensaios foram realizados em triplicata. Como controle positivo foi utilizado nistatina 100.000 UI/mL e Cetoconazol 200 mg/mL para *C. albicans* e Cloranfenicol 100 mg/mL para as bactérias, como controle negativo foi utilizado apenas o creme base sem extrato.

Análise Estatística

A análise estatística empregou análise de variância (ANOVA) seguida do teste Tukey, com nível de significância em 5% ($p < 0,05$). Todos os dados foram analisados pelo Programa GraphPadPrism versão 5.0.

3. Resultados e Discussão

A prospecção fitoquímica do extrato seco revelou a presença de fenóis, alcaloides, cumarinas, saponinas, esteroides e flavonoides. Segundo relatos de Zhang *et al.*,

(2015), mais de 200 compostos foram isolados de espécies do gênero *Uncaria*, destacando triterpenos, flavonoides, fenilpropanoides, cumarinas, alcanos, esteroides e alcaloides, sendo este último, a classe de compostos considerada marcador do gênero (Zhou; Zhou, 2010), contudo a espécie em estudo não apresentou taninos e triterpenos na composição, como pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1. Prospecção fitoquímica das folhas da espécie *U. tomentosa*

| Metabólitos secundários | Extrato Bruto |
|-------------------------|---------------|
| Taninos | Ausência |
| Fenóis | Presença |
| Alcaloides | Presença |
| Cumarinas | Presença |
| Saponinas | Presença |
| Esteroides | Presença |
| Triterpenos | Ausência |
| Flavonoides | Presença |

A presença de cumarinas, alcaloides, esteroides e flavonoides é expressiva, corroborando com a caracterização descrita nos estudos de Zhang *et al.*, (2015) para o gênero *Uncaria*. Segundo Gonçalves *et al.*, (2005), os compostos fenólicos estão presentes em algumas espécies do gênero, como em *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *U. guianensis* (Aubl.) J.F. Gmel. A ausência de dois importantes constituintes, taninos e triterpenos, anteriormente relatado na literatura, podem ser justificados devido à grande diversidade na distribuição de metabólitos, devido às variações sazonais e fatores ambientais diretos e indiretos (Gobbo-Neto; Lopes, 2007).

O teor de fenóis presentes no extrato da espécie em estudo foi de 480,9 mg GAE/g, corroborando com os resultados característicos descritos. Plantas ricas em compostos fenólicos, como flavonoides, podem indicar um rico potencial de atividade antioxidante (Szyd, 2008) e correlacionar-se ao mecanismo da atividade anti-inflamatória (Gonçalves *et al.*, 2005). Flavonoides também são descritos em literatura por apresentar atividade antimicrobiana (Cushnie; Lamb, 2011) e imunomoduladora (Chirumbolo *et al.*, 2010), sendo inúmeras as pesquisas que apontam o emprego das

espécies desse gênero com estas finalidades (Rojas-Duran *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2010; Prieto Rodríguez *et al.*, 2011).

Os alcalóides são metabólitos secundários que possuem grande variedade estrutural, bem como atividades biológicas diversificadas, dentre elas propriedades anticolinérgicas, anti-hipertensivas, hipnoanalgésica, antiviral, antitumoral e miorrelaxante, destacando na terapêutica (Martins *et al.*, 2012). São encontrados alcalóides dos tipos oxindólicos, *N*-oxi-oxindólicos e indólicos. Destacam-se os oxindólicos pentacíclicos, que são considerados os principais marcadores: especiofilina, mitrafilina, uncarina F, isomitrafalina, pteropodina e isopteropodina (Heitzman *et al.*, 2005).

As cumarinas são amplamente estudadas e diversas atividades já foram descritas, destacando-se sua atividade anticoagulante (Manolov; Danchev, 2003), anti-prurítica (Matsuda *et al.*, 2002), vasorrelaxante (Campos-Toimil *et al.*, 2002), antimicrobiana (Tada *et al.*, 2002), antifúngica (Kokubun *et al.*, 2003), antioxidante (Zhang; Wang, 2004) e anti-inflamatória (Curini *et al.*, 2004) e além de agir em sinergismo as ações promovidas por alcalóides (Martins *et al.*, 2012).

Os esteróides são constituintes das membranas de plantas, fungos e algas, responsáveis diretamente por sua permeabilidade (Dewick, 2002), além de grande potencial no ramo biotecnológico, como modelo para fármacos semi-sintéticos ou pró-fármacos, devido a sua atividade anti-inflamatória e analgésica (Silva, 2005).

As saponinas possuem propriedades detergentes e emulsificantes (Simões *et al.*, 2017). São metabólitos principalmente relacionados ao sistema de defesa dos vegetais, encontrados em tecidos vulneráveis a ataques predatórios, fúngicos e bacterianos (Wink, 2003). Essa atividade, segundo Janeway Júnior *et al.*, (2006), acontece a partir da interação entre as saponinas e esteróides da membrana, formando um complexo que atua como um fitoprotetor, além de favorecer o processo de cicatrização, uma vez que a permeabilidade da membrana é modificada e facilita a passagem de células imunológicas para o local da lesão.

As folhas de *Uncaria tomentosa* apresentaram, portanto, rica diversidade de metabólitos secundários, o que pode constituir possibilidade de importantes atividades biológicas de interesse para a terapêutica moderna. Dessa forma, esta

espécie foi selecionada para o estudo, escolhendo a atividade antimicrobiana em função da necessidade da busca de novos antibióticos mais resistentes, preconizado pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2017)

Foram desenvolvidos neste trabalho formulações de uso tópico, na forma de creme. Segundo Brasil (2011), cremes consistem em uma emulsão, formada por duas fases: uma fase lipofílica e uma aquosa, classificadas em Óleo/Água ou Água/Óleo, conforme a fase dispersante, normalmente aplicado externamente na pele ou em membranas mucosas (Allen Jr *et al.*, 2007).

As formulações na forma de emulsão foram desenvolvidas com excipientes padrões para essa forma farmacêutica, mas adaptando às características do extrato seco utilizado. Após várias experimentações de preparação da base do creme, chegou-se a formulação descrita na tabela 2, cujos excipientes foram separados de acordo com a solubilidade para compor as fases hidrofílica e lipofílica da formulação, caracterizada como Óleo/Água. Metilparabeno (Nipagin) e propilparabeno (Nipazol) foram empregados como conservantes da formulação. A principal função dos conservantes é evitar a deterioração e danos promovidos por microrganismos à formulação (RDC nº29/2012). As concentrações de parabeno utilizadas estão dentro da faixa recomendada pela RDC nº 29/2012, respeitando o limite de 0,8% para estes ésteres, apresentando, portanto, ação eficiente frente a possíveis contaminantes sem prejudicar o usuário.

Tabela 2. Composição da formulação farmacêutica elaborada do tipo creme.

| Componentes | Quantidade (%) | Função |
|--------------------|----------------|-----------------|
| Fase Oleosa | | |
| Cera não iônica | 20 | Tensoativo |
| Óleo mineral | 15 | Emoliente |
| Propilenoglicol | 5 | Umectante |
| Fase Aquosa | | |
| EDTA | 0,1 | Agente quelante |
| Metilparabeno | 0,18 | Conservante |

| | | |
|-----------------------------|------------|----------------------------|
| Propilparabeno | 0,15 | Conservante |
| Carboximetilcelulose | 0,25 – 1,0 | Controlador de viscosidade |
| Água destilada q.s.p. 100 g | | Veículo |

Para melhor espessamento da formulação, obtendo consistência de creme, foi utilizado o carboximetilcelulose (CMC). Várias proporções de CMC foram testadas, sendo que a que permitiu uma formulação com melhor aspecto geral situa-se entre 0,25 – 1,0 gramas.

O carboximetilcelulose é um polímero aniônico derivado da celulose, muito utilizado para formulações de uso interno, mas também com excelente espessante de aplicação para uso tópico. O CMC não pode ser empregado em formulações com pH muito ácido, abaixo de 2, pois pode comprometer a estabilidade da formulação (Allen Jr *et al.*, 2007). O pH do extrato de *U. tomentosa* foi de 4,5, o que nos mostrou possibilidade de utilização desse espessante. A formulação apresentou inicialmente pH 4,5, que foi corrigido com solução de bicarbonato de sódio para pH 6,0.

Para evitar formação de partículas insolúveis na base do creme, os extratos secos foram dissolvidos com propilenoglicol em quantidade suficiente, não ultrapassando 15% da formulação. Após essa incorporação, foi realizado o teste de centrifugação e todas as preparações mantiveram-se estáveis, não apresentando separação de fases. Assim, todas foram aliqüotadas e mantidas em diferentes condições de armazenamento, conforme descrito na metodologia.

A avaliação de estabilidade de formulações deve ser realizada para verificar principalmente a possibilidade de incompatibilidade de ativos com os excipientes. Estes testes são divididos em preliminar e a longo prazo (Brasil, 2004). Neste trabalho, foi realizado o teste preliminar, totalizando 14 dias. Os parâmetros organolépticos e físico-químicos das três formulações estão descritos a seguir nas tabelas 3, 4 e 5.

Tabela 3. Caracterização do teste de estabilidade do Creme a 5%.

| 5% | T0 | | | T1 | | | T2 | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | TG | TE | TA | TG | TE | TA | TG | TE | TA |
| Cor/ Odor | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N |
| Aspecto/Centrifugação | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H |
| pH | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 5,7 | 5,7 | 5,8 | 5,7 | 5,7 | 5,7 |

T0: 24 horas / T1: 7 dias / T2: 14 dias; TG: Temperatura geladeira/TE: Temperatura estufa / TA:

Temperatura ambiente; N: Normal, sem alterações / LM: Levemente modificado/ H: Homogêneo /

LS: Levemente separado

Tabela 4. Caracterização do teste de estabilidade do Creme a 10%.

| 10% | T0 | | | T1 | | | T2 | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|
| | TG | TE | TA | TG | TE | TA | TG | TE | TA |
| Cor/ Odor | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | LM/N | N/N |
| Aspecto/Centrifugação | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H |
| pH | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 5,8 | 5,7 | 5,8 | 5,7 | 5,6 | 5,7 |

T0: 24 horas / T1: 7 dias / T2: 14 dias; TG: Temperatura geladeira/TE: Temperatura estufa / TA:

Temperatura ambiente; N: Normal, sem alterações / LM: Levemente modificado/ H: Homogêneo /

LS: Levemente separado

Tabela 5. Caracterização do teste de estabilidade do Creme a 15%.

| 15% | T0 | | | T1 | | | T2 | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|------|
| | TG | TE | TA | TG | TE | TA | TG | TE | TA |
| Cor/ Odor | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | N/N | LM/N | LM/N |
| Aspecto/Centrifugação | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | N/H | LS/LS | N/H |
| pH | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 5,9 | 5,7 | 5,9 | 5,9 | 5,7 | 5,7 |

T0: 24 horas / T1: 7 dias / T2: 14 dias; TG: Temperatura geladeira/TE: Temperatura estufa / TA:

Temperatura ambiente; N: Normal, sem alterações / LM: Levemente modificado/ H: Homogêneo /

LS: Levemente separado

Por definição, consideram-se cor e odor normal (N), o produto que permanece nas condições iniciais do teste, e levemente modificadas (LM) se houver leve clareamento ou escurecimento e/ou acentuação do odor (Silva *et al.*, 2015). Em relação ao aspecto, pode ser definido como normal (N) quando não há alterações,

ou levemente separado (LS), quando há visível separação após as centrifugações. O teste de estabilidade preliminar busca submeter às amostras a condições de “stress” e permite observar possíveis processos de instabilidade no produto (Silva *et al.*, 2015), sendo uma importante ferramenta do processo. Não foram observadas alterações de cor, odor e aspecto em quaisquer temperaturas durante os tempos no creme a 5%.

Na formulação a 10%, houve apenas leve alteração de cor ao fim de 14 dias (T2) em estufa, bem como observado na formulação a 15%, apresentando cor levemente modificada e leve separação de fases.

Isso sugere que a forma de armazenamento é imprescindível para a manutenção da qualidade e garantia da eficácia da formulação, pois a temperatura elevada é um fator extrínseco crucial para aceleração de reações físico-químicas, o que se traduz em alterações na atividade de componentes, aspecto, cor e viscosidade (Brasil, 2004). Todas as concentrações sofreram alteração no pH a partir do tempo um (T1), porém mantiveram-se dentro dos valores recomendados para produtos tópicos, entre 6,5 a 5,5 (Isaac *et al.*, 2008), havendo estabilização na última semana da avaliação. A avaliação da ação antimicrobiana (Tabela 6), pode-se observar tanto o extrato bruto e as formulações apresentaram atividade antimicrobiana, indicando que a concentração inicial de 5% já promove atividade frente a todas as cepas, sendo mais efetiva sobre *Candida albicans*, cujas CIM e CFM (expressas em mg/g) foram obtidas com 18,75 mg/g, a menor dentre as observadas para essa concentração. A atividade fungicida mostrou-se dose dependente, pois houve semelhança estatística indicando linearidade de respostas nas concentrações a 10% e 15%. Neste caso, a formulação a 10% seria efetiva, pois atinge níveis significantes de resposta ao patógeno do mesmo modo que doses mais elevadas.

Tabela 6. Avaliação de atividade antimicrobiana do Extrato bruto e Formulações farmacêuticas na forma de creme obtidos com o extrato de *U. tomentosa*.

| Cepas | Ext. Bruto | | 5% | | 10% | | 15% | | CP | CN |
|--|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----|----|
| | CBM/C FM | CIM | CBM/C FM | CIM | CBM/C FM | CIM | CBM/C FM | CIM | | |
| | Concentração mg/g | | | | | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> (ATCC 90028) | 50 ^a | 12,5 ^d | 18,75 ^b | 18,75 ^e | 12,5 ^c | 12,5 ^f | 12,5 ^c | 12,5 ^f | SC | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) | 50 ^a | 25 ^e | 75 ^b | 37,5 ^f | 50 ^c | 25 ^e | 25 ^d | 12,5 ^g | SC | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853) | 25 ^a | 12,5 ^c | 37,5 ^b | 37,5 ^d | 25 ^a | 25 ^e | 25 ^a | 12,5 ^f | SC | - |
| <i>Escherichia coli</i> (ATCC 35218) | 50 ^a | 25 ^d | 37,5 ^b | 18,75 ^e | 25 ^c | 12,5 ^f | 25 ^c | 12,5 ^f | SC | - |

Letras diferentes na mesma linha significam diferença estatística significativa (Teste de Tukey, $p < 0,05$). CP – Controle positivo nistatina 100.000 IU/mL; cetoconazol 200 mg/mL; CN – controle negativo; SC – Sem crescimento.

Frente às cepas gram-positiva (*Staphylococcus aureus*) e às gram-negativas, (*Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*), os resultados apresentaram valores inversamente proporcionais, representados por CBM e CIM cada vez menores a partir do aumento da concentração do produto, indicando maior eficácia em doses crescentes.

Estudo de White *et al.* (2011) indica que compostos presentes no extrato de *Uncaria* foram ativos frente às cepas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, sendo o último o mais suscetível. Em outra pesquisa, Tay *et al.* (2015) apontam que o gel à base de extrato da espécie *Uncaria tomentosa* apresentou atividade frente ao fungo *Candida sp.*, neste caso, uma alternativa aos medicamentos conhecidos.

Casos de resistência fúngica aos medicamentos disponíveis no mercado têm sido relatados com frequência (Tay *et al.*, 2015), impulsionando a descoberta de

tratamentos antifúngicos alternativos. Estudos indicam que o uso de fitoterapia no tratamento da candidíase pode ser tão eficaz quanto à terapia antifúngica convencional, realizada com Miconazol ou Nistatina (Amanlou *et al.*, 2006; Herrera *et al.*, 2010; Paiva, 2009). A baixa toxicidade de extratos vegetais, quando usados corretamente, pode ser considerada vantagem em relação a medicamentos alopáticos (Santa Maria *et al.*, 1997).

Os microrganismos testados neste estudo podem estar relacionados muitas vezes a inflamações cutâneas que evoluem para infecção (Sampaio *et al.*, 2007). *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* são citados em casos de foliculite (Merck Sharp & Dohne, 2016) e furúnculos ou abscessos (Hirschmann, 2009), enquanto *Candida*, normalmente presente em algumas mucosas, quando em regiões adjacentes traumatizadas, principalmente entre dobras do corpo, leva ao que conhece-se como intertrigo da candidíase (Hirschmann, 2009), caracterizado pelo prurido e dor na área. Geralmente *E. coli* não promove infecções, exceto quando há desequilíbrio e aumento exacerbado de colônias ou são levadas a outro sítio, como lesões e ferimentos expostos (Merck Sharp & Dohne, 2016).

Michelin *et al.* (2005), aponta que antibióticos vegetais podem regular o metabolismo intermediário de patógenos, a partir da ativação ou bloqueio de reações e síntese de enzimas, e até mesmo alterando a estrutura de membranas, tornando-os mais frágeis e suscetíveis às defesas do organismo. Além da diminuição do risco de ocasionar resistência microbiológica, visto a sua complexidade química.

4. Conclusão

As folhas de *Uncaria tomentosa* apresentaram grande quantidade de compostos fenólicos, demonstrando possibilidade de diversas ações biológicas importantes para a terapêutica. As formulações à base desse extrato apresentaram boa ação antimicrobiana, com destaque frente à espécie *Candida albicans*, e estabilidade satisfatória durante 14 dias. O creme na concentração 10% mostrou-se mais eficaz

frente às cepas testadas e apresentou-se estável na temperatura ambiente e na geladeira. O estudo aborda viabilidade farmacognóstica e farmacotécnica preliminar, sugerindo-se continuidade dos estudos para extensão dos testes de estabilidade a longo prazo da formulação, ainda testes de prateleira para avaliar prazo de validade, bem como aplicação em outros gêneros de microrganismos, comuns em lesões de pele e mucosa, assim como testes de toxicidade e o estudo bio-orientado para elucidação do mecanismo de ação.

Referências

ALLEN, JR.; LOYD, V; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C.; **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

AMANLOU, M. *et al.* Miconazole gel compared with *Zataria multiflora* Boiss. Gel in the treatment of denture stomatitis. **Phytherapy Research** v. 20, n. 11, p. 966-969. 2006.

ARAÚJO A.A.S, *et al.* Determinação dos teores de umidade e cinzas de amostras comerciais de guaraná utilizando métodos convencionais e análise térmica.

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas v. 42 n. 2 p.269-77, 2006.

ATANASOV, A. G. *et al.* Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582-1614, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 463, de 27 de janeiro de 2021. **Dispõe sobre a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 2. ed. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 28 jan. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2. ed. rev. Brasília: Anvisa, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Memento Fitoterápico – Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 29, de 1º de junho de 2012. **Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes” e dá outras providências**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa>. Acesso em: 20 jan. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos**. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2011.

BRASIL. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, 23 jun. 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, 4 maio 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/plantas-medicinais-e-fitoterapicos/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>. Acesso em: 9 fev. 2026.

BRITO, *et al.* Trade and quality control of medicinal plants in Brazil. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 8, n. 10, p.32-39, 2016.

CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 18, n. 1, p. 373–

382, 2016.

CAMPOS-TOIMIL, *et al.* Synthesis and vasorelaxant activity of new coumarin and furanocoumarin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, p. 783-786. 2002.

CASTILHOS, P. F.; BARBATO, P. R.; BOING, A. C. Prevalência e fatores associados à utilização de plantas medicinais e fitoterapia no Brasil. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 400–410, 30 set. 2023.

CHIRUMBOLO, S. The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. **Inflammation & Allergy – Drug Targets**, v. 9, n.3, p. 1 – 23. 2010.

CLSI, Clinical and Laboratory Standard Institute. **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard.** Document M27-AL3, CLSI, Pennsylvania. 2013.

CURINI, M. *et al.* Synthesis and anti-inflammatory activity of natural and semisynthetic geranyloxy coumarins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 2241-224. 2004.

CUSHNIE, T.; LAMB, A.J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 38, p. 99 – 107, 2011.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach.** 2nd Edition. John Wiley & Sons, Ltd. Capítulo 5, p. 167-289. 2002.

GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. **The Lancet**, v. 404, n. 10459, p. 1199–1226, 28 set. 2024.

GOBBO-NETO, L; LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374, 2007.

GONÇALVES, C.; *et al.* Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity.

Phytochemistry. v. 66, 89–98. 2005.

HEITZMAN, M.E.; *et al.* Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). **Phytochemistry**, v. 66, p. 5–29, 2005.

HERRERA D.R. *et al.* In vitro antimicrobial activity of phytotherapeutic *Uncaria tomentosa* against endodontic pathogens. **Journal of Oral Science**, v. 52, n.3; p. 473-476. 2010.

HIRSCHMANN, J.V. Fungal, bacterial, and viral infections of the skin. **Scientific American Medicine**, CD-ROM. New York: Scientific American, Inc, 2001.

ISAAC, V. L. B.; *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008.

JANEWAY JUNIOR, C. A.; *et al.* **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. Porto Alegre: Artmed, 2006. 885 p.

KIM, J.H.; *et al.* *Uncaria rhynchophylla* inhibits the production of nitric oxide and interleukin-1 β through blocking nuclear factor κ B, Akt, and mitogen-activated protein kinase activation in macrophages. **Journal of Medicinal Food**. v.13, p. 1133–1140. 2010.

KOKUBUN, T.; *et al.* Dihydroisocoumarins and a tetralone from *Cytospora eucalypticola*. **Phytochemistry**, v. 62, p. 779-782. 2003.

MANOLOV, I.; DANCHEV, N.D. Synthesis and pharmacological investigations of some 4-hydroxycoumarin derivatives. **Archiv der Pharmazie: Pharmaceutical & Medicinal Chemistry**, v. 2, p. 83-94, 2003.

MARQUES, O.; FIGUEIRINHA, A.; PINA, M. E.; BATISTA, M. T. *Uncaria tomentosa* as a promising natural source of molecules with multiple activities: review of its ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 26, p. 6758, 15 jul. 2025.

MARTINS, Carla de Moura. **Estudo químico, atividade antioxidante, atividade antimicrobiana e análise do óleo essencial da espécie *Kelmeyera coriacea***

mart. & zucc (pau-santo) do cerrado. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012.

MATOS, F.J. de A. **Introdução à fitoquímica experimental.** 3.ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009. 150 p.

MATSUDA, H. *et al.* Antipruritic Effect of *Cnidii Monnieri* Fructus (Fruits of *Cnidium monnieri* Cusson). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 2, p. 260-263. 2002.

MERCK SHARP & DOHNE. Manuais MSD. Disponível em <<http://www.manuaismsd.pt/?id=203>>. Acesso em 20 Jan 2017.

MICHELIN, D.C. *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n.4, p.316-320. 2005.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1985 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

OLIVEIRA, V. B. de. Registro de fitoterápicos no Brasil: uma análise de dados. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 19, p. e1819, 2025.

PAVA, L.C. *et al.* Avaliação clínica e laboratorial do gel da *Uncaria tomentosa* (unha de gato) sobre candidose oral. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 2A, p. 423-428. 2009.

PEDROSO, A. P.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 310218, jul./dez. 2021.

PRIETO RODRÍGUEZ, J.A.; *et al.* Phytochemical study of *Uncaria guianensis* leaves and antibacterial activity evaluation. **Acta Amazonica**. v. 41, p. 303–310. 2010.

ROJAS-DURAN, R.; *et al.* Antiinflammatory activity of mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 143, p. 801–804. 2012.

SAMPAIO S.A.P. *et al.* **Dermatologia**. 3ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007; 1585 p.

SANTA MARÍA A.; LOPEZ A.; DIAZ M.M. *et al.* Evaluation of the toxicity of *Uncaria tomentosa* by bioassays in vitro. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 57, n. 3, p. 183-187. 1997.

SÃO PAULO, Secretaria da Saúde. Secretaria-Executiva de Atenção Básica, Especialidades e Vigilância em Saúde. Coordenadoria de Atenção Básica. Área Técnica de Assistência Farmacêutica. **Memento de fitoterapia**. 2. ed. São Paulo: SMS, 2025. 35 p.

SILVA, L.C. *et al.* Delineamento de formulações cosméticas com óleo essencial de *Lippia gracilis* Schum (Alecrim-de-Tabuleiro) de origem amazônica. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 2, 2015.

SILVA, M. M. C. **Transformações químico-enzimáticas em esteroides**. 2005. 228 p. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia. Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. 486 p.

SUBRAMANI, R.; NARAYANASAMY, M.; FEUSSNER, K.-D. Plant-derived antimicrobials to fight against multi-drug-resistant human pathogens. **3 Biotech**, v. 7, n. 3, p. 172, 2017.

SZYD O. *et al.* Comparison of two analytical methods for assessing antioxidant capacity of rapeseed and olive oils. **Journal of the American Oil Chemists Society**. v. 85 n. 2, p. 141-149, 2008.

TADA, Y.; *et al.* Coumarins and γ -pyrone derivatives from *Prangos pabularia*: antibacterial activity and inhibition of cytokine release. **Phytochemistry**, v. 59, p. 649-654. 2002.

TAY, L. Y. *et al.* *Uncaria tomentosa* gel against denture stomatitis: clinical report. **Journal of Prosthodontics**, v. 24, n.7, p. 594–597. 2015.

TROPICOS. *Uncaria*. Disponível em:

<<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Uncaria&commonname=>>.

Acesso em 22 Jan 2026

WHITE, G *et al.* Constituintes antibacterianos de *Uncaria tomentosa*.

Phytopharmacology, v. 1, p. 16-19, 2011.

WINK, M. Evolution of secondary metabolites from anecological and molecular phylo genetic perspective. **Phytochemistry**, v.64, n.1, p.3-19, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. Disponível em:

<www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html>. Acesso em 23 Jan 2017.

ZHANG, G. *et al.* Medicinal uses phytochemistry and pharmacology of the genus *Uncaria*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.173, p.48-80. 2015.

ZHANG, H.; WANG, L.F. Theoretical elucidation of structure-activity relationship for coumarins to scavenge peroxy radical. **Journal of Molecular Structure** (Theochem), v. 675, p. 199-202. 2004.

ZHOU, J.; ZHOU, S. Antihypertensive and neuroprotective activities of rhynchophylline: the role of rhynchophylline in neurotransmission and ion channel activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 132, n. 1, p. 15–27, 28 out. 2010.