

PROPOSTA DE VALIDAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DE DROGAS VEGETAIS, PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

MATOS, F.J. de A. (Laboratório de Produtos Naturais, UFCE)

INTRODUÇÃO

A normatização da pesquisa e do uso legalizado de plantas medicinais, drogas e fitoterápicos para atender ao grande aumento de interesse pelas plantas medicinais brasileiras e seus derivados, nesta segunda metade do século, requer o esforço conjunto e coordenado dos profissionais da área de saúde vinculados a este objetivo.

Anteriormente, ao longo de toda a segunda metade deste século, a formação dos profissionais das áreas farmacêutica e médica esteve sujeita a forte influência de fatores gerados pelo impacto do enorme crescimento da indústria farmacêutica e da grande eficiência dos meios de divulgação em massa sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos industrializados e das facilidades da distribuição dos medicamentos oriundos da síntese química. Conseqüentemente, isto provocou, no país, o desinteresse pelo desenvolvimento das atividades relacionadas com pesquisa, produção, controle, dispensação e emprego das plantas medicinais e seus derivados.

Paralelamente, ocorreu uma enorme elevação dos preços dos medicamentos, para compensar os elevados gastos com a pesquisa de novos produtos, planejada em forma de disputa entre grandes companhias internacionais pela conquista de mercado. Dentro deste novo sistema era, até certo ponto, mais fácil para o farmacêutico vender pacotes já preparados e para o médico receber informes bem digeridos sobre os medicamentos, do que preparar e pesquisar os próprios medicamentos a partir de plantas.

Por sua vez a maior parte da população urbana, perdendo gradativamente a possibilidade de acesso a compra de medicamentos passou a usar o que ofereciam raizeiros e curandeiros. Em conseqüência da irreparável perda dos conhecimentos da medicina tradicional por influência das migrações internas, e sua diluição no enganoso mundo de informações produzidas pelos meios de comunicação, típico das grandes cidades, aliada ao desconhecimento científicos sobre nossa flora (dependentes da etnobotânica e da farmacognosia, que foram deixadas em segundo plano), o conhecimento sobre o emprego de plantas medicinais escapou dos meios científicos e passou, por força do uso, para o domínio popular gerando os tipos conhecidos pela designação de "doutor raiz",

formados a partir de leigos interessados mas pouco experientes, que rapidamente venceram a competição com os poucos detentores do conhecimento tradicional que ainda restam no país, especialmente no meio dos grupos indígenas remanescentes. Nesta nova estrutura do saber popular, surgida à margem do meio urbano, o raizeiro assumiu a função do verdadeiro farmacognosta e o curandeiro tornou-se o fitoterapeuta, profissionalmente mais conhecido e respeitado pelo grande público do que os raros profissionais de saúde ainda dedicados a esta especialidade médica.

O desuso dos conhecimentos sobre plantas medicinais por parte dos farmacêuticos e médicos desestimulou, por sua vez, o desenvolvimento e o ensino das ciências farmacêuticas e da fitoterapia, atingindo também a agronomia, no que tange ao cultivo e melhoramento das plantas medicinais. Na maioria das instituições de ensino superior o nível destas ciências, vinculadas ao conhecimento das plantas, cairam abaixo do mínimo necessário para garantir a formação de bons profissionais e permitir o correto aproveitamento das plantas medicinais brasileiras, mesmo sob suas formas mais simples de uso. Tornou-se exceção o trabalho de ensino e pesquisa desenvolvido pelos raros centros de excelência em química orgânica, farmacologia e farmácia do país, que garantem, ainda, embora em número insuficiente, a realização de pesquisas de bom nível e a formação de bons profissionais.

Paralelamente, na busca de soluções para os problemas decorrentes da falta de atendimento sanitário satisfatório e dos altos preços dos medicamentos, já incompatíveis com as condições financeiras do povo, a implantação do uso da fitoterapia tem sido tentada por várias organizações, sejam governamentais, como ocorre em várias secretarias municipais de saúde e nos serviços de extensão da EMATER, seja em organizações não governamentais como os serviços mantidos pela KLABIN e por organizações religiosas como as pastorais, entre outras. Poucas, no entanto, são as tentativas em que o saber do povo é repassado, avaliado e fundido com o saber do técnico e vice-versa, embora em alguns destes programas de fitoterapia, o trabalho seja acompanhado por uma orientação competente, na maioria deles as plantas são recomendadas conforme as indicações constantes na medicina popular, sem nenhuma

avaliação prévia das propriedades terapêuticas a elas atribuídas, nem verificação de sua possível toxicidade. Isto é, apesar dos grandes riscos que podem acompanhar este tipo de transferência do conhecimento empírico, o receituário popular de uma comunidade é repassado diretamente para outra.

Por outro lado, a Farmacopéia Brasileira e nossa legislação farmacêutica, documentos máximos da regulamentação destas atividades, mesmo após algumas tentativas de revisão feitas recentemente, ainda precisam ser adaptadas à realidade nacional e às atuais condições vigentes no país, no que concerne a produção, controle de qualidade, comercialização e uso das plantas medicinais e preparações delas derivadas, em todas suas formas.

A REALIDADE ATUAL DA PRODUÇÃO E USO DE FITOTERÁPICOS

Os fitoterápicos em uso pela população brasileira podem ser classificados em cinco categorias que diferem entre si pela sua adequação às normas técnicas e éticas que devem reger o seu registro e consumo, explicitadas a seguir.

1. Fitoterápicos registrados, produzidos industrialmente, cuja "monografia" existente é completa;

Ex.: Preparados à base de *Atropa belladonna*.

2. Fitoterápicos registrados, produzidos industrialmente, cuja "monografia" inexistente ou não apresenta dados suficientes;

Ex.: Formulações à base de jurubeba (*Solanum paniculatum* L.)

3. Fitoterápicos não registrados, produzidos artesanalmente de forma organizada, porém não industrial, mas cujos dados para preparação da respectiva "monografia" existem;

Ex.: Alguns xaropes expectorantes e anti-sépticos de uso local, preparados sob orientação farmacêutica em instituições assistenciais, como as Farmácias Vivas do IPREDE e das Secretarias Municipais de Saúde.

4. Fitoterápicos não registrados, produzidos de modo organizado, cujos dados para preparação da respectiva "monografia" inexistem;

Ex.: Solução nasal de *Luffa operculata* Cogn., preparações feitas nos serviços assistenciais da EMATER e das Pastorais diversas; preparações com indicações terapêuticas, porém designadas como suplementos nutritivos.

5. Fitoterápicos não registrados, produzidos sem orientação farmacêutica, de modo desorganizado, cujos dados para preparação das respectivas "monografias" inexistem;

Ex.: Garrafadas e ervas vendidas por raizeiros nos mercados e feiras livres.

SUGESTÕES PARA A CORREÇÃO DO PROBLEMA:

Destas cinco formas de emprego dos preparados de plantas medicinais, as duas primeiras

requerem solução imediata por suas implicações com o sistema produtivo nacional. Algumas ações governamentais vem sendo desenvolvidas através de comissões técnicas de apoio ao Serviço Nacional de Vigilância Sanitária (CRAME e outras), ou de organizações internacionais como o CITED, com vista à validação dos fitoterápicos e atualização da legislação pertinente propondo prazos para a adaptação dos registros às novas condições, obrigatoriedade de prova de segurança quanto a toxicidade no prazo de 2 anos, comprovação de eficácia no prazo de 5 anos e apresentação de monografia completa no prazo de 10 anos. As duas provas citadas fazem parte da monografia, que deve ser complementada com a descrição de técnicas e processos usados na determinação dos parâmetros do controle de qualidade (autenticidade, pureza e integridade) bem como da determinação da eficiência terapêutica (atividade e toxicidade)

O CONTROLE DE QUALIDADE FARMACOGNÓSTICO

Garantir a qualidade das plantas medicinais frescas ou secas, oferecidas para consumo, quer sejam oficialmente descritas ou não, é uma obrigação do Estado, devendo por isso, estar compreendida nas normas de saúde pública e de defesa do consumidor. A execução deste controle depende ainda, entretanto, da formação de pessoal especializado em número suficiente para atender as necessidades nacionais, da utilização de técnicas adequadas, dirigidas para determinação da qualidade das drogas e de suas descrições.

O conceito do termo droga, dentro do contexto deste trabalho deve estender-se a todo material de origem natural, principalmente vegetal, fresco ou seco, que possa ser usado para preparação de medicamentos. O controle de qualidade destas drogas é feito, especialmente, através da aplicação de métodos e técnicas físicos, químicos e biológicos adequados, dirigidos para a avaliação de sua qualidade, estando compreendidas neste conceito todas as condições que possam influenciar a formação das suas características, desde o cultivo da planta até a utilização final. Esta abrangência mais geral visa garantir maior precisão na avaliação da qualidade do material estudado, quando se trata da droga, ou permitir sua descrição, quando se trata de uma planta medicinal ainda em fase de estudos.

O processo de avaliação da qualidade de uma planta medicinal ou de uma droga deve compreender a determinação de três características principais: a autenticidade, a integridade e a pureza do material a ser examinado.

A autenticidade é, normalmente, determinada por meio da comparação das características do material-problema, por exemplo: cascas, folhas, capítulos florais etc., frescos ou secos, com as de um padrão autêntico e com sua descrição

farmacognóstica, usando-se a mesma metodologia empregada nos trabalhos de botânica sistemática ou fitotaxonomia, no nível de determinação de espécie.

A determinação da integridade de uma droga é normalmente feita como segunda etapa do processo sobre o material considerado autêntico. Esta prova é realizada através da verificação de possíveis perdas de uma ou mais de suas propriedades químicas e biológicas. Nesta determinação estão incluídas as técnicas de doseamento de princípios ativos ou de outros componentes característicos, a determinação do perfil fitoquímico e os ensaios farmacológicos dirigidos para verificação da presença ou ausência desta característica.

O ensaio de determinação da pureza consiste na verificação da presença, dentro dos limites estipulados na descrição farmacognóstica, incluída em sua monografia, de outros materiais com características diferentes daquelas consideradas próprias do material examinado.

No caso de drogas estrangeiras inscritas na Farmacopéia Brasileira, a determinação destas três provas é facilitada pela existência da descrição traduzida do original que é geralmente disponível, embora o padrão raramente o seja. Entretanto, descrições completas e padrões autênticos de inúmeras drogas brasileiras, inscritas ou não na Farmacopéia Brasileira, inexistem ou são muito raros e de difícil acesso, o que torna estas determinações um problema de difícil solução.

O problema da elaboração da monografia de muitas de nossas plantas medicinais poderia ser resolvido a partir da bibliografia existente, dispersa em inúmeras teses, trabalhos publicados em revistas científicas, comunicações em reuniões científicas, bastando para isto que fossem sistematizadas, analisadas e harmonizadas por uns poucos especialistas reunidos em grupos de trabalho contratados para este fim.

O PERFIL FITOQUÍMICO

Uma forma particular do processo de avaliação da qualidade de uma droga é a determinação do perfil fitoquímico, técnica aplicável, também, no exame do fitoterápico ou mesmo da própria planta medicinal. Quando o material analisado é a droga, ou uma planta medicinal cuja descrição farmacognóstica exista, a determinação do perfil fitoquímico é, normalmente, usada para verificação de sua autenticidade, podendo, no entanto, ser empregada, também, para avaliação da integridade e da pureza.

Quando esta determinação é feita no fitoterápico, o perfil é dirigido para descobrir nele a presença ou ausência da droga.

Quando se trata da planta medicinal ainda não descrita como droga, esta determinação é feita com o objetivo de usar o perfil fitoquímico como ensaio padrão e como complemento de sua descrição.

Para determinação do perfil fitoquímico podem ser utilizadas diversas técnicas de análise química,

que variam quanto a sua simplicidade de execução, custo operacional e grau de precisão dos dados obtidos.

O tipo de perfil mais simples é obtido através da aplicação aos extratos das plantas e drogas, de técnicas laboratoriais semi-quantitativas de prospecção das classes mais comuns de constituintes químicos naturais, como açúcares solúveis, taninos, alcalóides, flavonóides, esteróides etc., através de um conjunto de técnicas semiquantitativas, em nível semimicro. O conjunto destas técnicas recebe, comumente, a designação de "abordagem fitoquímica". Sua aplicação na avaliação dos três aspectos da qualidade da droga (autenticidade, integridade e pureza), através da resposta negativa quase sempre é segura. Aplicado ao estudo químico de plantas, apesar de pouco preciso, este processo é muito útil por permitir de imediato, uma visão geral da presença dos principais tipos de constituintes químicos, de maneira rápida, fácil e pouco dispendiosa.

Outro tipo de perfil fitoquímico é determinado por meio da cromatografia em camada delgada (CCD), aplicada a um ou mais extratos obtidos da planta-problema. São utilizados nesta determinação pelo menos três eluentes de diferentes graus de polaridade, para melhorar sua precisão. O registro dos valores de R_f, adequadamente organizado, forma um tipo de perfil cromatográfico do material analisado, utilizável para o controle de qualidade de drogas e preparações delas derivadas, através da comparação com o perfil cromatográfico do material padrão, obtido sob as mesmas condições experimentais. É possível, também, determinar por este processo, a presença de substâncias conhecidas cuja ocorrência seja esperada, utilizando-se substâncias padrões analisadas comparativamente, sob as mesmas condições.

Um terceiro tipo de perfil fitoquímico é o próprio cromatograma traçado automaticamente, utilizando-se a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE, o mesmo que HPLC.). Também neste caso deve-se registrar a análise de um ou mais extratos do material problema, obtendo-se os perfis com uso de dois detectores diferentes, por exemplo, de ultravioleta e de índice de refração, o que resulta em maior precisão. Os perfis cromatográficos obtidos podem ser usados, da mesma forma que no caso anterior, no controle de qualidade de drogas e preparações delas derivadas, através da comparação com o perfil cromatográfico do padrão obtido sob as mesmas condições experimentais. Do mesmo modo que no caso anterior, a presença de substâncias conhecidas, quando esperada, pode ser determinada utilizando-se o mesmo processo comparativo com substâncias padrões.

O tipo mais sofisticado de perfil fitoquímico, ainda mais preciso que os anteriores, é obtido apenas através da análise de plantas e drogas aromáticas,

isto é, portadoras de óleos essenciais cujos constituintes são voláteis. Neste caso o perfil fitoquímico é também o próprio cromatograma, traçado automaticamente, porém com uso da cromatografia de gás acoplada a espectrometria de massas com monitoração por computador (CG-EM). Esta técnica instrumental permite que o perfil fitoquímico seja complementado com a identificação e quantificação dos constituintes presentes no material analisado. Este tipo de perfil pode ser usado ainda mais eficientemente, no controle de qualidade de drogas aromáticas e preparações delas derivadas, necessitando para isto, apenas de sua comparação com a descrição do material padrão, uma vez que os constituintes da mistura são automaticamente identificados. Em alguns casos este tipo de perfil tem permitido a descoberta de novas plantas medicinais através da identificação de princípios ativos já descritos em outras plantas. *Lippia sidoides* Cham., uma das plantas medicinais mais utilizadas hoje no Nordeste, por seu alto poder anti-séptico, foi descoberta entre várias plantas aromáticas, mesmo sem referência de propriedades medicinais para orientar a pesquisa, através de seu perfil fitoquímico, que mostrou ser o timol um dos seus principais componentes.

A eficiência destas avaliações através dos processos que usam CLAE ou CG-EM, é maior do que com o uso da CCD, entretanto o custo destas determinações é, inversamente, muito alto nos tipos baseados na análise instrumental, por causa do elevado valor do equipamento necessário para realização destas análises, sendo, porém, pouco dispendioso nos dois processos descritos em primeiro lugar, isto é, CCD e abordagem fitoquímica.

Os três processos de determinação do perfil fitoquímico baseados na análise cromatográfica apresentam excelente reprodutibilidade dos resultados e permitem o uso de amostras muito pequenas, que variam entre miligramas e frações do micrograma, quantidades que podem ser obtidas a partir de trinta ou quarenta gramas de planta ou da droga.

A reprodutibilidade dos perfis fitoquímicos e sua quase sempre inequívoca correlação com o material analisado, permitem que sejam utilizados como parte da descrição farmacognóstica de plantas medicinais ou de drogas, com vista ao controle de sua qualidade e da avaliação de sua presença nos fitoterápicos, mesmo que sua composição química ou suas substâncias ativas ainda não sejam conhecidos.

A VALIDAÇÃO DE NOVAS DROGAS E PLANTAS MEDICINAIS

A validação de novas drogas vegetais através da pesquisa é o caminho a ser usado para solução dos problemas enfocados nos pontos 3 a 5 do item "A REALIDADE ATUAL DA PRODUÇÃO E USO DE FITOTERÁPICOS". Embora muitos trabalhos experimentais sobre química e farmacologia de

plantas tenham sido desenvolvidos em todo o Brasil, pode-se deduzir pela leitura das publicações, que o objetivo destes trabalhos de fitoquímica tem sido o isolamento e a caracterização dos principais constituintes químicos micromoleculares fixos ou voláteis de uma planta, quer sejam eles biologicamente ativos ou não. Isto explicaria o pequeno número de substâncias ativas que têm sido isoladas em comparação com o investimento feito. Em cada um dos dois casos, estudo químico e estudo farmacológico, a metodologia precisaria ser adaptada às propriedades das moléculas que se busca isolar e caracterizar. A maior parte de nossos centros de pesquisa não conta, no entanto, com as condições necessárias para o desenvolvimento de trabalhos com as substâncias mais polares, entre as quais se concentra a maioria dos princípios ativos. Para compensar esta deficiência, tanto a metodologia laboratorial e instrumental, como o número de especialistas, precisam, rapidamente, alcançar o mesmo nível de eficiência das pesquisas desenvolvidas no primeiro mundo, o que exigirá forte apoio financeiro governamental. Enquanto estas condições adversas não puderem ser corrigidas os princípios ativos poderão ser utilizados através do emprego da planta portadora, preparada e administrada sob cuidados adequados.

Uma nova via de investigação de plantas medicinais foi desenvolvida por pesquisadores brasileiros apoiados pela Central de Medicamentos do Ministério da Saúde, utilizando, como primeira etapa do estudo, um trabalho de avaliação das atividades atribuídas e de possível toxicidade. As pesquisas desenvolvidas em obediência a esta linha, além de permitirem mais rapidamente maior retorno, com menor custo, se constituem, por isso mesmo, no melhor método para selecionar plantas para uso imediato ou para realização de toda uma série de estudos posteriores, sejam químicos, farmacológicos ou outros, com vista ao isolamento e a caracterização das substâncias ativas.

O CASO ESPECIAL DO USO IMEDIATO DAS PLANTAS MEDICINAIS

No caso das plantas medicinais frescas, que é o material terapêutico mais utilizado, atualmente, pela numerosa população carente, no Brasil, especialmente no Nordeste, a regulamentação deste uso deve ser priorizada e seu desenvolvimento estimulado e organizado de maneira científica, desde a etapa de produção até sua utilização.

Por causa da mais rápida perecibilidade do material fresco e das relações ecológicas dentro do sistema planta versus meio ambiente, a produção em larga escala de plantas medicinais para uso direto é impraticável. Pode-se no entanto, produzi-las em quantidade suficiente em pequenos porém numerosos campos de cultivo, regionalizados, permitindo que o crescente número de usuários possa ser atendido com

plantas de boa qualidade, adequadamente selecionadas.

Para selecionar estas espécies devem ser utilizados dois critérios. Um referente a sua eficácia e segurança terapêuticas e outro, de natureza regionalizante, que exige que estas plantas sejam agronomicamente tolerantes às condições ambientais escolhidas.

O êxito deste sistema de trabalho poderá ser alcançado através da reorganização, em bases científicas, dos inúmeros programas comunitários de fitoterapia, nos quais se induziria a implantação de conjuntos múltiplos de hortos medicinais, padronizadas de acordo com os princípios gerais acima referidos e com as condições regionais. Cada programa teria um horto-matriz, com apoio técnico científico, em termos de pessoal, material e bibliografia, e vários outros menores, padronizados, na forma de "farmácias vivas". O horto-matriz deve ser planejado de modo que possa atender a uma tripla finalidade: promover seu próprio crescimento através do cultivo e adaptação de novas plantas; garantir a conservação do germoplasma das plantas medicinais regionais; e fornecer mudas genuínas para os hortos padronizados. Para que possa operar com o necessário em relação à primeira finalidade, cada horto-matriz regional deve ser localizado junto a faculdades de farmácia ou de saúde pública ou, ainda, aos centros de ciências da saúde de universidades que mantenham elos de ligação com os serviços locais de saúde pública.

A preparação de fitoterápicos pode ser feita, a baixo custo pela utilização da matéria-prima produzida no próprio local, cuja autenticidade é naturalmente garantida. A produção de outros fitoterápicos pode ser feita nas mesmas instalações, a partir de drogas adquiridas de fontes confiáveis, embora neste caso, a avaliação da autenticidade, integridade e pureza de algumas delas seja impraticável, por falta dos padrões de comparação e das técnicas e descrições oficiais, nem sempre disponíveis.

BIBLIOGRAFIA

ALENCAR, J.W.; CRAVEIRO, A.A. ; MATOS, F.J.A. Kovats indices and preselection routine in mass spectra library searches of volatiles. *J. Nat. Prod.*, v. 47, n. 5, p. 890-2, 1984.

AKERLE, O. Medicinal plants and primary health care: an agenda for action. *Fitoterapia*, v. 5, p. 355-63, 1988.

ANÔNIMO. *Medicina Comunitária: nossas plantas são remédios*. Monografia, Fortaleza : Arquidiocese de Fortaleza, 1982.

ALVES, C.S. *Programa de Pesquisas em Plantas Medicinais*. Monografia. I Encontro Nacional de

Assistência Farmacêutica e Política Nacional de Medicamentos. Brasília, 1988.

CORTHOUT, J.; PIETERS, L.A.; CLAEYS, M.; VANDEN BERGHE, D.A.; VIETINCK, A.J. Anti viral elagitannins from *Spondias mombin*. *Phytochemistry*, v. 30, n. 4, p. 1129-30, 1991.

COSTA, L.A.B. *Informações sobre a utilização da flora medicinal na Fazenda Monte Alegre, Curitiba : Klabin do Paraná - Indústria de Celulose S.A.. s/data.*

COSTA, M.A.; ANDRADE, C.L.Z.; VIEIRA, R.F.; SAMPAIO, F.C. *Plantas e Saúde: guia introdutório à fitoterapia*, Brasília : Governo do Distrito Federal, 1992.

CRAVEIRO, A.A.; FERNANDES, A.G.; ANDRADE, C.H.S.; MATOS, F.J.A.; ALENCAR, J.W.; MACHADO, M.I.L. *Óleos essenciais de plantas do Nordeste*, UFC : Fortaleza, 1981.

HAMBURGER, M.; MARSTON, A.; HOSTTETMANN, K. Search for new drugs of plant origin. In: *Advances in Drug Research*, v.20, Academic : New York, 1991.

KOSSMANN, I.. *Consideraciones metodologicas para el trabajo con plantas medicinales en la atencion primaria de la salud*. CETAAR : Buenos Aires, 1993.

MATOS, F.J.A. Plantas medicinais brasileiras - Um desafio para os nossos químicos orgânicos, *Desafio* (Fortaleza), v. 3, n. 1, p. 5-19, 1990.

MATOS, F.J.A.; MACHADO, M.I.L.; ALENCAR, J.W.; MATOS, M.E.O.; CRAVEIRO, A.A.. *Plantas used in traditional medicine of China and Brazil*. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, v. 86 (Supl.), p. 13-16, 1991.

MATOS, F.J.A. *Introdução à fitoquímica experimental*. Ed. UFC, Fortaleza, 1991. Fortaleza: Ed. UFC, 1991.

RIBEIRO, M.N.S.; ZOGHBI, M.G.B.; SILVA, M.L.; GOTTLIEB, O.R.; REZENDE, C.M.M. *Cadastro fitoquímico brasileiro*, 2ª ed., Manaus: INPA/IUA, 1987.

SACRAMENTO, H.T.; SILVA, R.C. *Plantas Medicinais, Monografia*, Vitória: Ed. Prefeitura Municipal de Vitória, 1992.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.O.;
IRGANG, B.E. ; STEHMAN, J.R. *Plantas da
medicina popular do Rio Grande do Sul*, Porto
Alegre: Ed. UFRGS, 1986.

WAGNER, H.; GEYER, B.; KISO, Y.; HIKINO, H.;
RAO, G. Coumestans as the main principles
of liver drugs *Eclipta alba* and *Wedelia
calenducacea*, *Planta Médica*, v. 52, 5, 370-
74, 1986.