

Revisão Bibliométrica e Mapeamento Científico Utilizando o Software Vosviewer® das Espécies *Phyllanthus niruri*, *Lippia alba*, *Carapa guianensis* e *Theobroma cacao*

Bibliometric Review and Scientific Mapping Using the Vosviewer® Software of the Species *Phyllanthus niruri*, *Lippia alba*, *Carapa guianensis* and *Theobroma cacao*

Siomara Dias da Rocha¹

Rafael Lima Medeiros²

Rosana Zau Mafra³

¹Fundação Centro de Análise, Pesquisa e Inovação Tecnológica, Manaus, AM, Brasil

²Instituto Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

³Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

Resumo

O projeto interinstitucional intitulado Prospecção e Priorização Técnico-Produtivas para a Integração da Cadeia de Fitoterápicos Amazônicos (PROFitos-BioAM) selecionou quatro espécies de plantas amazônicas com diferentes estágios de desenvolvimento das suas respectivas cadeias produtivas no Estado do Amazonas, Brasil. As espécies selecionadas foram *Phyllanthus niruri* (quebra pedra), *Lippia alba* (erva-cidreira), *Carapa guianensis* (andiroba) e *Theobroma cacao* (cacau). Este estudo apresenta uma revisão bibliométrica e um mapeamento científico das aplicações dessas espécies no desenvolvimento de fitoterápicos. A metodologia empregada foi baseada na utilização do software Vosviewer nas bases científicas Web of Science (WoS), Google Scholar e na base governamental Renuis. Os resultados apontam que a quebra pedra, a erva-cidreira e a andiroba são espécies de plantas com aplicação prioritária e tradicional para fins medicinais e, por esse motivo, apresentam elevados índices de produção científica e patenteamento nas bases consultadas, com forte produção científica brasileira. Já o cacau é uma espécie com produção científica para aplicações fitoterápicas em crescimento, mas com produção científica prioritariamente estrangeira.

Palavras-chave: Bibliometria; Fitoterápicos; Prospecção.

Abstract

The interinstitutional project, entitled Technical-Productive Prospecting and Prioritization for the Integration of the Amazon Phytotherapeutic Chain (PROFitos-BioAM), has selected four species of Amazonian plants with different stages of development in their respective production chains in the state of Amazonas, Brazil. The selected species are *Phyllanthus niruri*, *Lippia alba*, *Carapa guianensis* (andiroba), and *Theobroma cacao* (cocoa). This study presents a bibliometric review and a scientific mapping of the applications of these species in the development of herbal medicines. The methodology used is based on the utilization of the Vosviewer software in the scientific databases Web of Science (WoS), Google Scholar, and the governmental database Renuis. The results indicate that *Phyllanthus niruri*, *Lippia alba*, and andiroba are plant species with priority and traditional applications for medicinal purposes. Therefore, they demonstrate high rates of scientific production and patenting in the consulted databases, with significant Brazilian scientific contributions. Cocoa is a species with a growing scientific production for phytotherapeutic applications, but its scientific production primarily originates from abroad.

Keywords: Bibliometrics; Phytotherapeutics; Prospection.

Área Tecnológica: Bioprocessos.



1 Introdução

A Amazônia é um *hotspot* de biodiversidade com potencial para fornecer matéria-prima para inúmeros medicamentos e tratamentos médicos. Contudo, há uma lacuna de desenvolvimento científico que limita a identificação e o aproveitamento de bioativos de interesse. Santos *et al.* (2019) salientam que na Amazônia é fundamental o registro de saberes sobre plantas medicinais com o propósito de valorizar determinadas espécies e proteger o patrimônio genético.

Até o século XX os povos tradicionais amazônicos utilizavam algumas espécies de plantas para fins medicinais, produzindo seus próprios fitoterápicos. Homma (2020) esclarece que a lista de plantas da biodiversidade utilizadas no passado é superior à lista do presente devido à ausência ou à escassez de medicamentos da época. O autor ainda aponta que pesquisas sobre as plantas utilizadas no passado devem ser prioridade para a descoberta de novos princípios ativos e para que se constitua em alternativa econômica no futuro para os povos tradicionais.

Atualmente, a definição oficial de fitoterápicos estabelece que estes são produtos obtidos de matéria-prima vegetal com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo nessa definição todo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico que incorpore conhecimentos tradicionais, científicos e tecnológicos (Cubides; Bonacelli, 2022; Brasil, 2014).

Apesar da disponibilidade de biodiversidade oferecida pela Floresta Amazônica, as cadeias de fitoterápicos nos estados da Região Norte do Brasil enfrentam diversos entraves, como baixa densidade tecnológica dos produtos, dificuldade em atender às exigências de certificação para exportação, baixo grau de maturidade dos sistemas locais de inovação, morosidade da implantação de políticas públicas para essa indústria, logística complexa na Amazônia, acesso limitado à matéria-prima, entre outros (Sousa *et al.*, 2016; Hasenclever *et al.*, 2017).

Nesse contexto, surgiu o projeto interinstitucional intitulado Prospecção e Priorização Técnico-Produtivas para a Integração da Cadeia de Fitoterápicos Amazônicos (PROFitos-BioAM), criado a partir da cooperação entre pesquisadores do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), com o apoio das fundações de amparo à pesquisa dos Estados de São Paulo e do Amazonas, que têm como intuito propor uma metodologia de prospecção e priorização técnico-produtivas para a definição de espécies amazônicas e de bioprodutos a serem estudados (PROFitos-BioAM, 2021).

O PROFitos-BioAM iniciou com uma lista de 33 espécies prioritárias elaborada a partir de consulta às listas produzidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2010) vinculada ao Ministério da Saúde (Macuácu; Pereira, 2023). Entretanto, para operacionalizar os objetivos do projeto, essa lista foi reduzida para apenas quatro espécies, a saber: *Phyllanthus niruri* (quebra pedra), *Theobroma cacao* (cacau), *Lippia alba* (erva-cidreira) e a *Carapa guianensis* (andiroba).

O problema-questão ao qual o presente artigo responde é: como está organizada a rede de produção de conhecimento sobre as espécies selecionadas? Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar por meio de revisão bibliométrica e de mapeamento científico os estudos e as aplicações das espécies *Phyllanthus niruri*, *Theobroma cacao*, *Lippia alba* e *Carapa guianensis* no que tange ao desenvolvimento de fitoterápicos.

2 Metodologia

A metodologia aplicada para elaboração deste estudo foi uma abordagem quali-quantitativa, que se caracterizou por uma revisão bibliométrica com mapeamento científico das aplicações dos objetos de estudo, especificamente as espécies de plantas supracitadas.

Os estudos bibliométricos descrevem padrões de publicações dentro de um determinado campo ou corpo de literatura e/ou medem os índices de produção e de disseminação do conhecimento científico, além de complementar as revisões de literatura com uma visão mais objetiva de um campo específico por meio do levantamento de estatísticas e de técnicas de visualização de dados (Tseng *et al.*, 2010; Araújo, 2006; Vogel *et al.*, 2021).

Os dados foram obtidos nas seguintes bases: a) base indexada de publicações científicas: Web of Science (WoS); b) publicações de referências sobre a temática principal: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Rennis); e c) publicações na base de dados Google Scholar. Como estratégia, utilizou-se como *string* de busca o nome científico da planta, o operador booleano AND e os termos-chave “*fitoterapic*”, “*herbal medicine*” e “*pharmaceutical*”. Já os dados patentários, foram obtidos nas bases Lens e Derwent. O Lens é uma base que usa diferentes bases de pesquisa de patente, especialmente os escritórios americanos e europeus de patentes. Já a Derwent indexa, entre outras autoridades emissoras de patente, as patentes da WIPO.

Os dados bibliográficos mencionados foram exportados, na forma de arquivo metadados, e tratados com o apoio do *software Vosviewer®* para a elaboração de grafos que representam a rede de colaboração entre autores e a rede de relações entre palavras-chave.

Grafos de relação são objetos que representam a conexão entre uma ou mais variáveis de um trabalho acadêmico e é representada por meio do Nó (a variável em si) e a Aresta (a relação entre variáveis), tal que variáveis podem ser qualquer atributo inerente ao trabalho acadêmico como palavras-chave, corpo do texto, autores, instituições de origem dos autores, país da instituição, entre outros. A relação representa como essas variáveis se relacionam entre si. Exemplo: se um trabalho possui duas palavras-chave: A e B, então o grafo da relação apresentará dois nós (A e B) e uma ligação (aresta) entre eles, visto que aparecem no mesmo trabalho. Ademais, o tamanho do nó (o tamanho físico do círculo no desenho) representa a quantidade de vezes que o termo apareceu em todos os trabalhos analisados. Essa relação é utilizada a partir daqui e replicada nas demais plantas para variáveis diversas: palavras-chave, palavras do título e *abstract*, instituições e países de origem dos autores (Liu *et al.*, 2005; Mena-Chalco *et al.*, 2014).

3 Resultados e Discussão

Nesta seção serão mostrados os resultados da revisão bibliométrica e do mapeamento científico para cada espécie estudada e, ao final, a análise comparativa dos achados e uma breve discussão com outros artigos de prospecção.

3.1 *Phyllanthus niruri*

A *Phyllanthus niruri* é comumente encontrada nas regiões do território brasileiro, sob os nomes populares de quebra-pedra, erva-pombinha, arrebeta-pedra, entre outros nomes (Calixto *et al.*, 1998; Unander *et al.*, 1990). Pertencente à família Euphorbiaceae, nativa especialmente da Floresta Amazônica e de outras áreas tropicais, a *Phyllanthus niruri* é uma herbácea de 10 a 50 cm de altura, com caule ereto, fino e ramoso, de folhas pequenas e ovais (Silva, 2013).

Na medicina tradicional e popular brasileira, tem sido comumente utilizada para o tratamento de hepatite, diabetes e infecções urinárias e da bexiga, além de outros distúrbios renais como eliminação de pedras nos rins (Silva, 2013). Ademais é considerada promissora para o desenvolvimento de fitoterápicos por causa das evidências farmacológicas relacionadas ao seu uso popular e aos estudos fitoquímicos, botânicos e agrônômicos (Calixto *et al.*, 1998).

Com relação a seu uso fitoterápico, este é comumente utilizado como planta inteira, ou por meio do chá feito a partir da planta. Por outro lado, na Farmacopeia Brasileira, em sua quinta edição, descreve-se que as partes aéreas – as partes de plantas terrestres que ficam acima do solo – como a droga oficial e o ácido gálico são considerados seus principais marcadores químicos (Brasil, 2010). Ademais, o detalhamento das substâncias químicas presentes na espécie é apontado por Silva (2013): hidrocarbonetos – alifáticos, n-octadecano; álcoois, aldeídos, ácidos alifáticos alicíclicos – triacontanol; ácidos carboxílicos simples – ácido gálico; esteróis – beta-sitosterol e 24-isopropicolesterol; flavonóis e flavononas; e fenilpropanoides, entre outros.

A partir da composição química presente em suas folhas, caules e raízes, foram obtidos os perfis cromatográficos e, em especial, a quantificação do ácido gálico (Silva, 2013), demonstrando que as folhas apresentam uma concentração mais elevada do ácido gálico, comparado ao conteúdo de ácido gálico em extratos aquosos de folhas e caules da planta. Por outro lado, o extrato aquoso obtido da combinação de folhas e caules apresentou um prolongamento da ação antialodínica, o que sugere a ocorrência de sinergismo, corroborando o uso das partes aéreas como material de partida para fitoterápicos com fins analgésicos. Esses resultados colaboram com a hipótese do uso benéfico das partes aéreas da planta como material inicial para geração de fitoterápicos para fins analgésicos (Silva, 2013). Sendo assim, o Quadro 1 apresenta alguns dos principais usos da planta supracitada como fitoterápico.

Quadro 1 – Exemplos de uso da *Phyllanthus niruri* e os principais compostos químicos associados

AUTOR(ES)	Uso	COMPONENTES QUÍMICOS ASSOCIADOS
Guia de saúde e fitoterápicos (Brasil, 2012; Rodrigues, 2022)	Relaxador dos ureteres, promovendo eliminação de cálculos renais e analgesia renal	-
Nisar <i>et al.</i> (2018)	Uso para tratamento de constipação, artrite, parasitológica, proteção cardiovascular, atividade antioxidante, anticâncer e antienvhecimento	Flavonoides, Alcaloides, Terpenos, Lignanas, Polifenóis, Taninos, Cumarinas, Saponinas
Bagalkotkar <i>et al.</i> (2010)	Propriedades terapêuticas incluindo: anti-hepatotóxico, antilítico, anti-hipertensivo, anti-HIV e anti-hepatite B3.	Flavonoides, Alcaloides, Terpenos, Lignanas, Polifenóis, Taninos, Cumarinas, Saponinas

AUTOR(ES)	Uso	COMPONENTES QUÍMICOS ASSOCIADOS
Boim, Heilberg e Schor (2010)	Uso em muitos estágios da formação de pedras, reduzindo a agregação de cristais, modificando sua estrutura e composição.	Triterpenos, Lignanas
Lee <i>et al.</i> (2016)	Propriedades hepatoprotetoras, antivirais, antibacterianas, hipolipidêmicas, hipoglicêmicas, analgésicas, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, antiurolitáticas e anti-hiperuricêmicas.	Flavonoides, Terpenos, Lignanas, Taninos
A Fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos (Brasil, 2006)	Possui efeito uricosúrico e eleva a filtração glomerular, o que sugere utilização potencial não só como efeito lítico e/ou preventivo na formação de cálculos urinários, mas também possível utilização em pacientes hiperuricêmicos e pacientes com insuficiência renal	-
Sousa e Firmino (2019)	Uso do chá da planta para tratamento de litíase renal	-

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2024)

Como pode ser observado, a atividade de proteção principal da *Phyllanthus* está relacionada ao fato de ela ser rica em flavonoides, taninos, terpenos, entre outros, que são associados às atividades antioxidantes (Lee *et al.*, 2016). Além disso, outros componentes como a filantina e a hipofilantina já foram associados à proteção contra hepatotoxicidade induzida pelo tetracloreto de carbono e pela galactosamina em ratos (Lee *et al.*, 2016). Ademais, a planta é associada como agente de eliminação de óxido nítrico, o que é observado como responsável pela produção de compostos intermediários que estão associados à genotoxicidade (Bhattacharjee; Sil, 2007).

Embora os mecanismos de como funciona a atividade antioxidante não sejam totalmente conhecidos (Lee *et al.*, 2016), os estudos apresentados apontam para a aplicação da *Phyllanthus niruri* como parte do apoio e do tratamento como fitoterápico. O Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Parecer Técnico n. 08186/83, instituiu a planta como parte do programa Farmácias-Vivas (Brasil, 2006), e, a partir de um estudo clínico com pessoas submetidas ao chá da planta (na dosagem 20g/500 mL de água diariamente), atestou-se a eliminação de cálculo das vias urinárias com a consequente diminuição da hematúria, além da excreção de ácido úrico. Nos demais pacientes clínicos, houve uma melhora dos sintomas com ausência das cólicas e sem alterações urinárias.

De acordo com Souza e Firmino (2019), cerca de 85% dos casos de infecção urinária e problemas relacionados são de origem bacteriana, e, como evidenciado por Silva *et al.* (2010), a *Phyllanthus* tem resultado positivo em ações antimicrobianas. Além disso, Boim, Heilberg e Schor (2010) evidenciaram a atividade antiespasmódica relacionada à planta, o que permitiria facilitar a eliminação de cálculos no ureter devido ao relaxamento do músculo liso e posterior eliminação do cálculo. Por fim, ressalta-se que existem vários benefícios de promoção à saúde e redução de custos financeiros para a população que consome essa planta (Souza; Firmino, 2019).

Markom *et al.* (2010) utilizaram as propriedades do ácido gálico, da corilagina e do ácido elágico, a partir da quantificação, para encapsular HEPAR-P, um produto que contém extratos

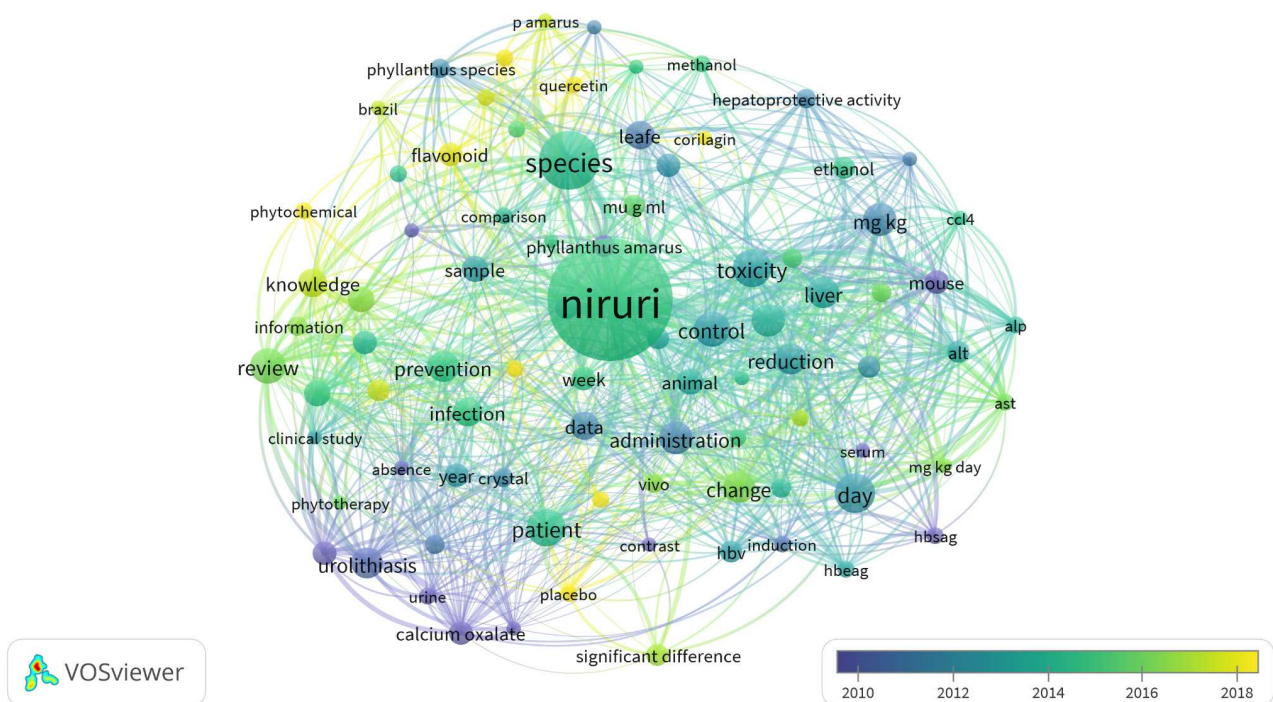
padronizados da planta *P. niruri*, produzido a partir de extração por solvente com sequência de etapas de purificação cromatográfica industrial, demonstrando a capacidade de geração de fármacos e de fitoterápicos a partir da planta.

Além disso, patentes apresentam métodos de produção de extratos de *P. niruri*, entre as quais, uma descreve extrato hidroalcolólico fracionado por cromatografia de permeação em gel com resina polimérica não iônica de 100 kD, para o tratamento de antienvhecimento da pele, redução de inflamação ou para clareamento da pele (Garay *et al.*, 2011; Simarna *et al.*, 2011).

Outras patentes incluem até a preparação farmacêutica a partir da fração metanólica obtida por partição líquido-líquido do extrato hexânico da planta e seu uso em pacientes com vírus da Hepatite B pelo Fox Chase Cancer Center. Por outro lado, Ott e Manns (2004) obtiveram patente de uso de múltiplas substâncias da *Phyllanthus* como taninos, lignanas, triterpenos e glicosídeos cianogênicos para tratamento ou prevenção de infecções da Hepatite.

Pela análise bibliográfica, Figura 1, pode-se notar que há uma maior quantidade de trabalhos científicos que citam o uso da *P. niruri* para fins fitoterápicos em comparação com as demais plantas analisadas neste estudo. A produção científica sobre a espécie divide-se, principalmente, em três grandes grupos: i) o grupo relacionado ao tratamento de pedras nos rins (urolithiasis) e à fitoterapia; ii) o grupo de estudo dos ácidos gálicos; e iii) o grupo de pesquisas sobre a toxicidade relacionada à hepatite (hbv e hbeag).

Figura 1 – Grafo de relação de palavras-chave encontradas nos trabalhos com *Phyllanthus Niruri*

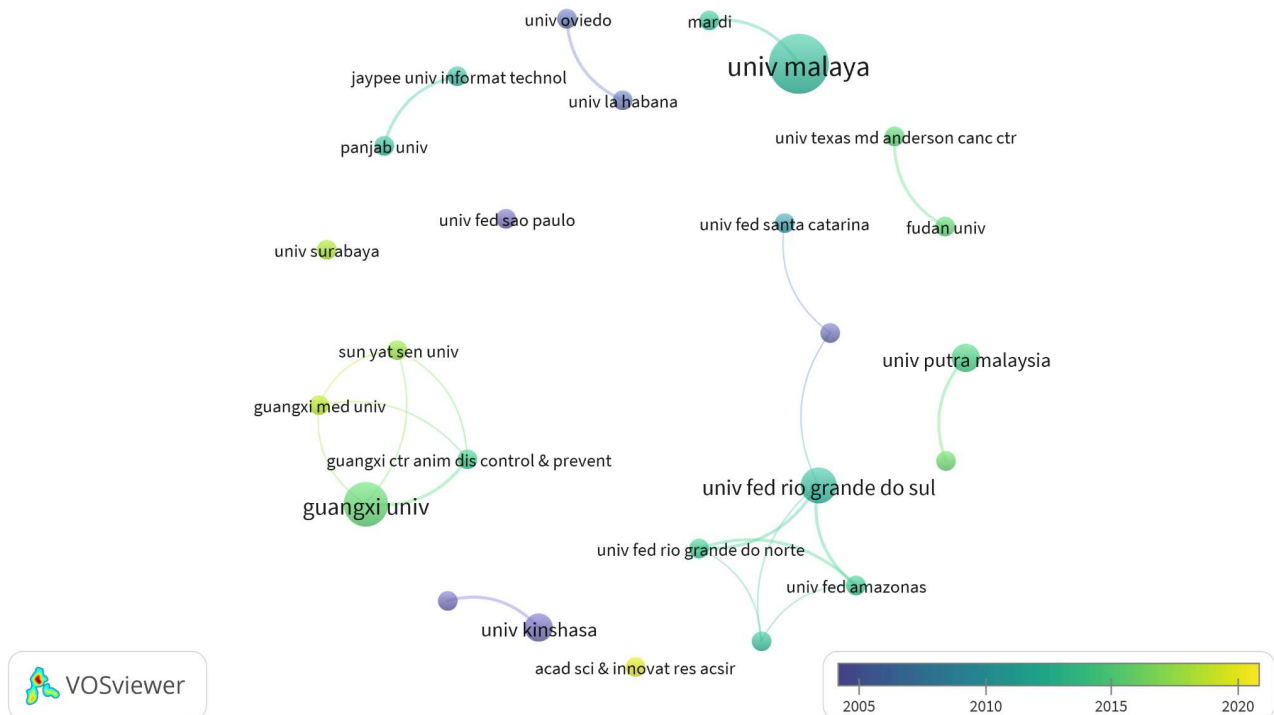


Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Em relação à quantidade de trabalhos por autor/país, nota-se um uso maior em estudos dessa planta em países africanos e na Índia (34), com o dobro de trabalhos encontrados do que os autores do Brasil (17), como pode ser visto na Figura 2. E, embora várias universidades brasileiras estejam entre as que mais produziram pesquisa relacionando fitoterápico com quebra-pedra,

novas pesquisas não têm sido desenvolvidas nos últimos cinco anos na WoS, demonstrando uma certa consolidação no estudo do uso dessa planta para fins de atendimento à saúde.

Figura 2 – Grafo das instituições com mais trabalhos com *Phyllanthus niruri*



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

3.2 *Theobroma cacao*

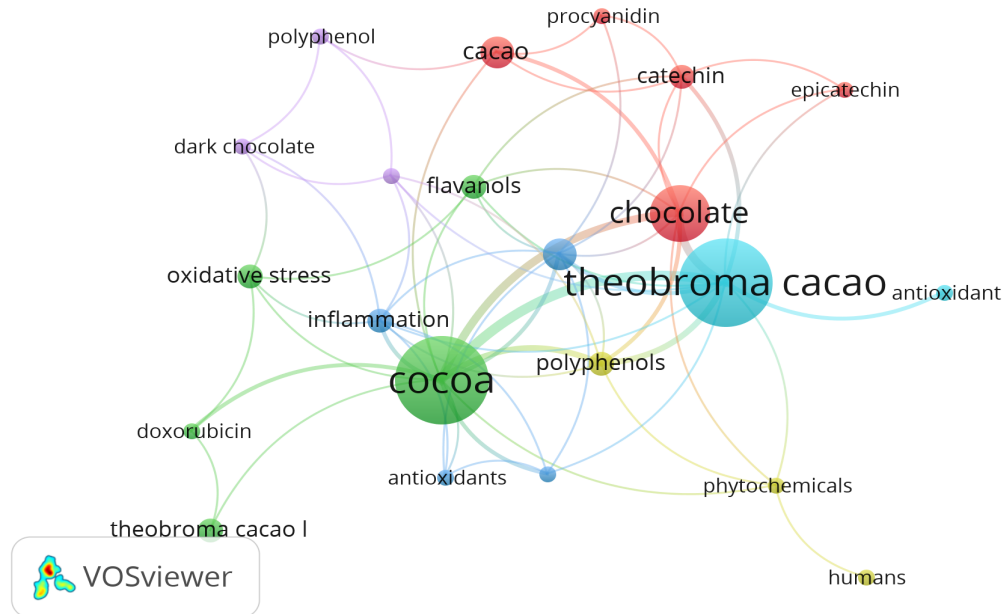
O *Theobroma cacao*, conhecido como cacau, é uma planta nativa das regiões tropicais da América do Sul e é amplamente cultivado em países equatoriais ao redor do mundo. No Brasil, o cacau é cultivado principalmente na região da Amazônia, Bahia e Pará, destacando-se também como um dos principais produtores globais. É reconhecido pelos seus frutos, que abrigam as sementes conhecidas como amêndoas de cacau e que são ricas em componentes químicos, sendo os principais a teobromina, a cafeína, os fitoquímicos e os flavonoides. Esses compostos, que podem ser encontrados em até 12 ou 18% dos casos (caso dos polifenóis na semente seca do cacau), conferem propriedades antioxidantes e cardiovasculares ao cacau, tornando-o alvo de interesse na produção de fitoterápicos.

Embora com presença abundante em território brasileiro, a maioria dos estudos encontrados na WoS é de origem norte-americana. Já com relação ao estudo das palavras-chave mais frequentes, nota-se a presença dos principais componentes químicos com propriedades antioxidantes: flavonoides (3 trabalhos); polifenóis (3 trabalhos); catequina (3 trabalhos); e procianidina (2 trabalhos), membro da família de flavonoides, encontrados no cacau e com conhecida ação fitoterápica e farmacêutica (Rue *et al.*, 2018).

Além disso, nota-se a presença do termo doxorubicin, ou doxorubicina, um dos fármacos antineoplásicos citotóxicos mais prescritos e eficazes contra tumores e linfomas (Yu *et al.*, 2018). Uma possível razão para isso é que o cacau, por estar relacionado ao seu uso antifúngico, pode ser

utilizado como apoio em tratamentos de tumores severos devido às suas características e à composição química de combate e seleção antimicrobiana e antifúngica (Mu'nisa *et al.*, 2018; Dogbey *et al.*, 2020).

Figura 3 – Grafo de relação entre as palavras-chave encontradas nos trabalhos com *Theobroma Cacao*



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

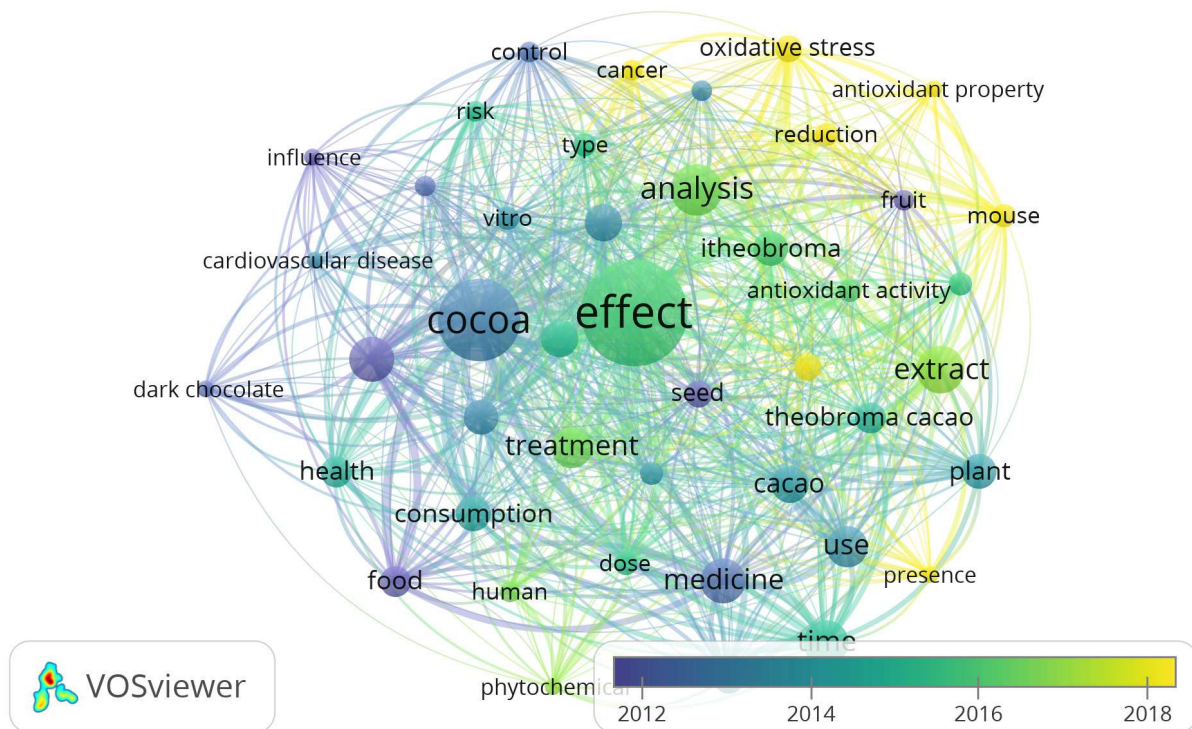
Isso por si só já evidencia a importância dos compostos presentes no cacau. Produtos do cacau ricos em flavonoides são geralmente conectados com grandes concentrações de flavon-3-óis, principalmente (-)-epicatequina e (+)-catequina. Outros compostos fenólicos, que também podem ser encontrados nas sementes de cacau são antocianinas (cianidina-3-O-arabinosídeo e cianidina-3-Ogalactosídeo), bem como flavonóis (quercetina aglicona e seus glicosídeos), flavonas, fenóis (clovamida e desoxiclovamida), ácidos fenólicos e derivados de estilbenos hidroxilados (trans-resveratrol e trans-piceide). Tais componentes, como os flavonoides, estão associados à redução de oxidação do colesterol LDL e à diminuição da produção de moléculas pró-trombóticas e pró-ateroscleróticas e, conseqüentemente, à progressão de lesões ateroscleróticas iniciais, altamente relacionadas à saúde endotelial e à saúde cardiovascular (Lagoas, 2017).

Isso corrobora com estudos anteriores relacionados ao uso do cacau para fitoterapia, visto que Latham *et al.* (2014) constataram que a população das ilhas de San Blas, no Panamá, após o consumo médio de 240ml de cacau não processado por dia, rico em flavonoides (~900mg/dia), não apresentava declínio significativo de funções renais e nem registros por morte relacionadas a doenças cardiovasculares e que os valores de pressão eram significativamente menores, quando comparados à população geral, que consome cinco vezes menos cacau não processado. Um exemplo da atuação do cacau na saúde vascular é que o consumo dos flavonoides do cacau aumenta a síntese do óxido nítrico, prevenindo a adesão e a migração leucocitária, a proliferação das células de músculo liso e da adesão e agregação plaquetária (Jumar; Schmieder, 2016).

Pesquisas anteriores se concentram nas análises dos componentes químicos específicos supracitados. Além disso, vários estudos epidemiológicos associaram o consumo de cacau

rico em flavanol a uma gama de efeitos biológicos, como atividades anti-inflamatórias, antiateroscleróticas e antiagregação plaquetária, melhoria da sensibilidade à insulina, bem como modulação da pressão arterial e da função imunitária (Katz *et al.*, 2011). Isso é corroborado pela análise das palavras encontradas nos títulos e *abstracts* dos trabalhos encontrados na WoS, como demonstrado na Figura 4, no qual o tratamento, o consumo e o efeito estão relacionados ao tratamento de doenças vasculares, por meio da correlação negativa do consumo de flavonoides e de doenças coronárias (Knekt *et al.*, 1996), atividades antioxidantes, derrames (Keli *et al.*, 1996) e apoio no tratamento ao câncer.

Figura 4 – Grafo de relação entre as palavras-chave encontradas nos trabalhos com cacau por ano



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Também é documentada a importância do cacau no tratamento e no efeito de flavonóis do cacau em indivíduos obesos para melhoria de funções cardiovasculares associadas aos exercícios físicos, no qual é demonstrado que a função endotelial aumenta significativamente após horas da ingestão de bebida rica em flavonóis do cacau, demonstrando o efeito benéfico e duradouro do cacau na função endotelial, sendo estes detectados até 12 horas após a ingestão (Davison *et al.*, 2008). Adicionalmente, são encontrados estudos relatando o efeito benéfico do cacau no metabolismo da glicose, que inclui a diminuição da resistência à insulina, sendo benéfico para mitigar ou evitar problemas como hiperglicemia, diminuição da tolerância à glicose, hipertensão, entre outros (Grassi *et al.*, 2015). Contudo, os mecanismos envolvidos nos processos do cacau no metabolismo da glicose e sob a função endotelial ainda não estão totalmente esclarecidos (Lagoas, 2017).

Por outro lado, as capacidades antioxidantes podem variar de acordo com a espécie de cacau utilizada, especialmente as híbridas, como demonstrado na pesquisa de Jonfia-Essien *et al.* (2008), na qual os autores reportaram que as espécies híbridas HV1, HV2 e HV3 encontradas especialmente na região amazônica têm maior atividade antioxidante do que as espécies

tradicionais, que também crescem na região, sob as mesmas condições climáticas. Finalmente, descreve-se que o conteúdo de polifenóis e as atividades antioxidantes das sementes do cacau, especificamente no conteúdo fenólico, são altamente dependentes da região geográfica do cultivo, a depender também do desempenho em extração aquosa ou etanólica (Othman *et al.*, 2007).

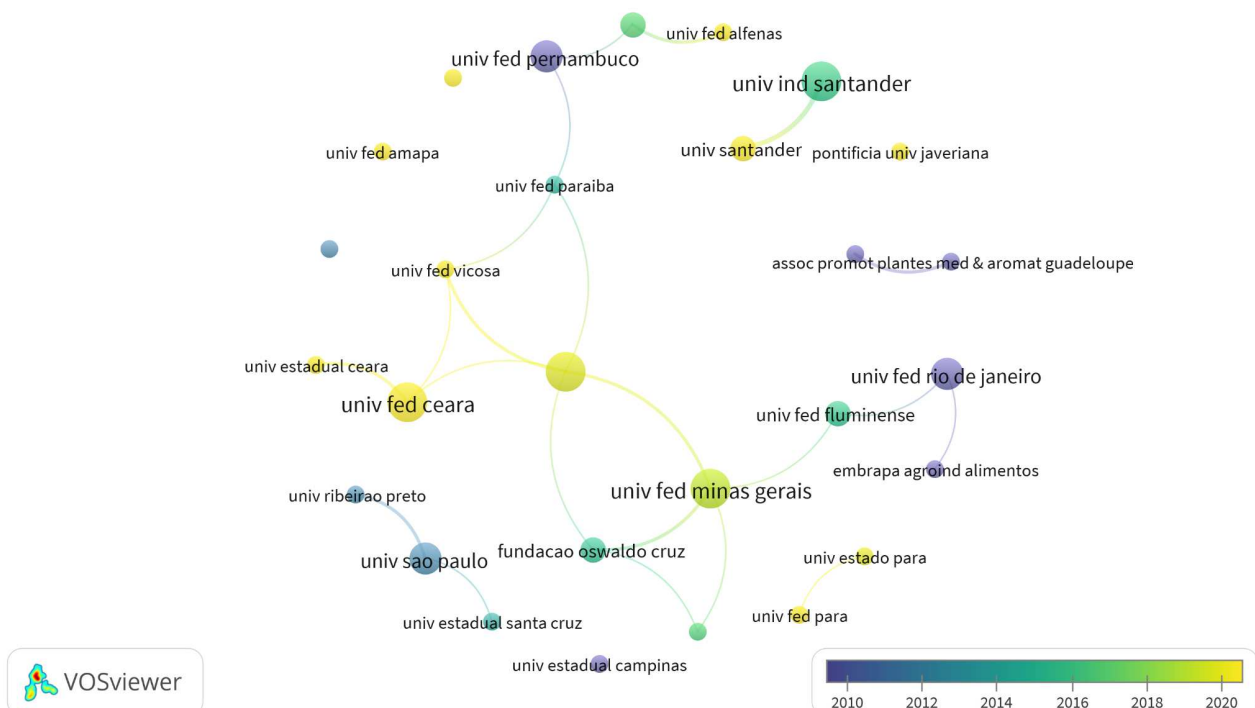
De modo complementar, efeitos adversos do cacau são considerados e documentados como: arritmias, perturbação do sono, náuseas, alterações intestinais e níveis elevados de glicose no sangue (Lagoas, 2017; Haber; Gallus, 2012).

Ao analisar as patentes, foram encontradas poucas que descrevem ou utilizam processos químicos para criação de fitoterápicos. Roozbiany (2021) descreveu um processo químico para extração de extrato de cacau para fins farmacêuticos e cosméticos para alcançar uma precisão de extração. Leone-bay e Wesner (2019) investigaram uma patente para criação de um composto oral que utiliza alguns dos compostos presentes no cacau como catequina para tratamento de sintomas de doenças gastrointestinais e transtornos com ansiedade, anorexia, desordem do sono, entre outros.

3.3 *Lippia alba*

A *Lippia alba*, também conhecida como erva-cidreira, é uma planta comumente encontrada na região brasileira e bastante utilizada na medicina popular, podendo ser preparada à base de suas folhas na forma de chás, compressas, maceração, banho, extrato alcoólico, xarope e tintura (Camillo, 2016). Não obstante, o número de trabalhos encontrados foi maior nas instituições brasileiras nos últimos 10 anos, como apresentado na Figura 5. A concentração de estudos sobre a espécie em questão em instituições brasileiras se deve principalmente ao fato de que grande parte da distribuição da erva-cidreira se encontra na região da América do Sul, em especial no Brasil (Malik *et al.*, 2021).

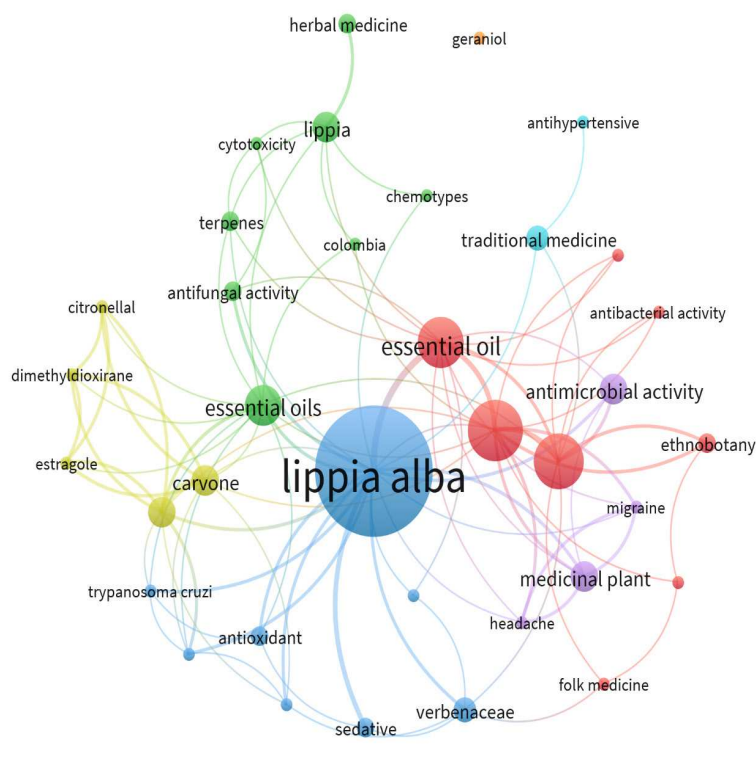
Figura 5 – Grafo de relação entre as instituições com mais trabalhos com *Lippia alba* por ano



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Em relação ao seu uso como fitoterápico, o gráfico de correlação entre palavras-chave mostra um dos seus principais métodos de uso por meio da produção dos óleos essenciais, principalmente utilizando o método de destilação a vapor, como se pode observar na Figura 6. No território brasileiro, Camillo (2016) cita seu uso como analgésico, antipirético, anti-inflamatório, calmante e antiespasmódico, conforme evidenciado pelas palavras-chave: *antimicrobial activity*, *trypanosoma cruzi* (o protozoário da Doença de Chagas), *antioxidant*.

Figura 6 – Grafo de relação entre as palavras-chave encontradas nos trabalhos com *Lippia alba*



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Na *Lippia alba*, os ativos de interesse para produção de óleos essenciais estão presentes, principalmente, nos tricomas glandulares e tectores em todo mesófilo no parênquima da nervura principal e ao redor do sistema vascular na nervura, como indicam estudos realizados no Rio de Janeiro por Ventrella (2000). Outros metabólitos secundários como terpenoides podem ser encontrados na planta, controlando os danos oxidativos e as atividades antimicrobianas (Cardoso, 2016). Além disso, a composição química e a concentração de compostos no óleo essencial dependem de: controle genético e estímulos em resposta aos diferentes fatores de clima, solo e tempo. Isso torna a variabilidade dos tipos e compostos químicos relevante, pois, como fitoterápico, ele pode não atingir o objetivo terapêutico (Cardoso, 2016).

Entre tais componentes, destaca-se o citral – cuja variabilidade de ocorrência pode passar de 50% – uma mistura de dois isômeros que são relacionados a atividades antiespasmódica e anti-inflamatória (Ponce-Monter *et al.*, 2010), sedativa (Vale *et al.*, 2002), efeitos antinociceptivos (Cunha *et al.*, 2010) e atividade analgésica (Cardoso, 2016). Tais propriedades demonstraram ser eficazes por meio da preparação via folhas ou raízes para o tratamento de problemas estomacais, cefaleia, gripes, resfriados, propriedades calmantes, insônia, dores de cabeça e hipertensão (Cardoso, 2016). Além disso, por meio da preparação de chás ou macerada, em

compressas e dissolvida na água de tomar banhos, a cidreira mantém propriedades como: antipirética, anti-inflamatória, diaforética e analgésica (Cardoso, 2016). Isso corrobora outras das principais palavras-chave levantadas na Figura 6 como dores de cabeça (*headache*), atividade antifúngica e atividade antimicrobiana.

No Parecer Técnico do processo n. 456/85 do Programa de Pesquisas de Plantas Mediciniais (PPPM), o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) do Ministério da Saúde (Brasil, 2006) avaliou que a *Lippia alba*, por meio de um extrato aquoso, é desprovida de atividade significativa em nível de sistema nervoso central, ou seja, não havia influência sobre o comportamento dos animais que justificasse o propalado efeito terapêutico dessa espécie. Além disso, em doses mais elevadas (200mg/kg), foram observados nítidos efeitos tóxicos, o que desencoraja a utilização de preparação dessa espécie para fins terapêuticos, corroborando com os resultados de variabilidade em (Cardoso, 2016).

Embora fora da lista das plantas medicinais potenciais para uso do SUS, como aponta o Rénisus (2009), a planta apresenta quimiotipos e marcadores químicos com propriedades farmacológicas como analgésicos, ansiolíticos, sedativos e antimicrobianos, conforme apontado por Camillo (2016). Isso se deve à presença de três grupos químicos distintos: terpenos, os fenólicos (flavonoides, lignanas, taninos) e os alcaloides (Vizzotto *et al.*, 2010). Por outro lado, a quantidade e a presença desses grupos podem variar de acordo com a metodologia utilizada para extração e análise.

As atividades sedativas e de relaxamento muscular foram comprovadas em camundongos a partir da partição líquida das folhas em etanol 80% (Zelota *et al.*, 2002). Pascual *et al.* (2001) observaram uma atividade de proteção da mucosa gástrica (antiulcerogênica) a partir do tratamento via oral com infusão das folhas da planta na dose de 12,5 g da planta seca por quilo, causando prevenção da ulceração sem modificação do pH gástrico e da acidez total. A espécie também apresentou atividade antifúngica para cepas de *Candida krusei*, um tipo de fungo resistente natural ao fluconazol, um agente antifúngico padrão, por meio do extrato hidroalcoólico das suas folhas (Holtez *et al.*, 2002).

3.4 *Carapa guianensis*

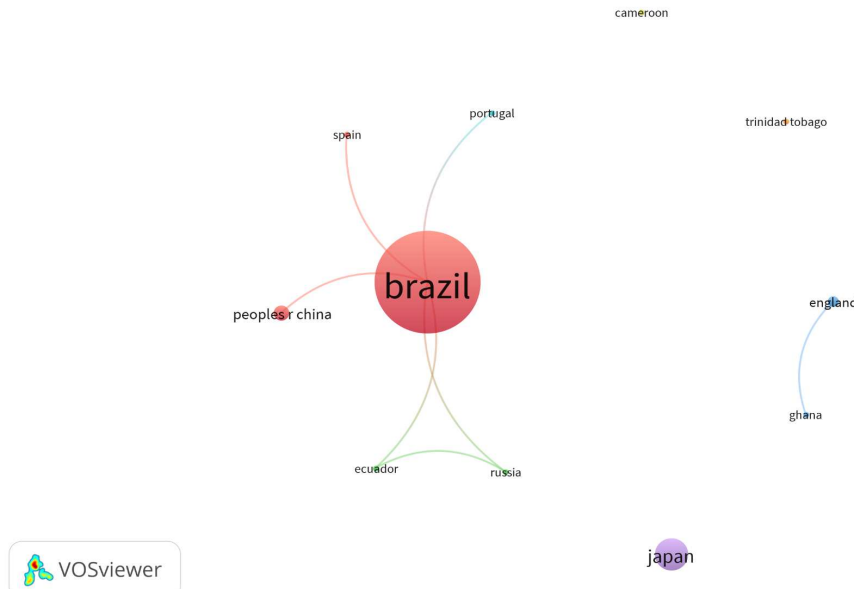
Membro da família *Meliaceae*, amplamente utilizada na medicina popular brasileira e da Amazônia, a andiroba (*Carapa Guianensis*) contém alcaloides, terpenoides e, em especial, limonoides, conhecidos pelo amplo espectro de atividades biológicas, ações anti-inflamatória e até mesmo inseticidas (Silva *et al.*, 2023).

A andiroba é uma árvore de grande porte que cresce próxima aos leitos dos rios na bacia amazônica e é de suas sementes que é extraído o conhecido óleo da andiroba, sua principal parte utilizada com fim farmacêutico ou fitoterápico. A cadeia produtiva da andiroba é complexa e envolve diversos atores. Ademais, o estudo da cadeia produtiva da andiroba no território do Pará (Andreola *et al.*, 2023) revelou que a atividade de coleta/extração do óleo da andiroba auxilia no complemento de renda principal das famílias ribeirinhas nessas regiões.

A extração do óleo é constituída em três fases: colheita do fruto próximo ao rio, preparo da massa e extração da massa a partir do seu amassamento e da filtragem com pano fino. Além disso, destaca-se que o óleo pode ser obtido também por meio da extração a frio das folhas secas e trituradas, maceradas em DCM e MeOH, e por meio da hidrodestilação das folhas (Brasil,

2021). A andiroba faz parte do Rénisus e é um dos produtos medicinais da floresta amazônica mais vendido. Durante a fase de levantamento bibliográfico, constatou-se que grande parte dos trabalhos científicos sobre a espécie é brasileira, como mostra a Figura 7.

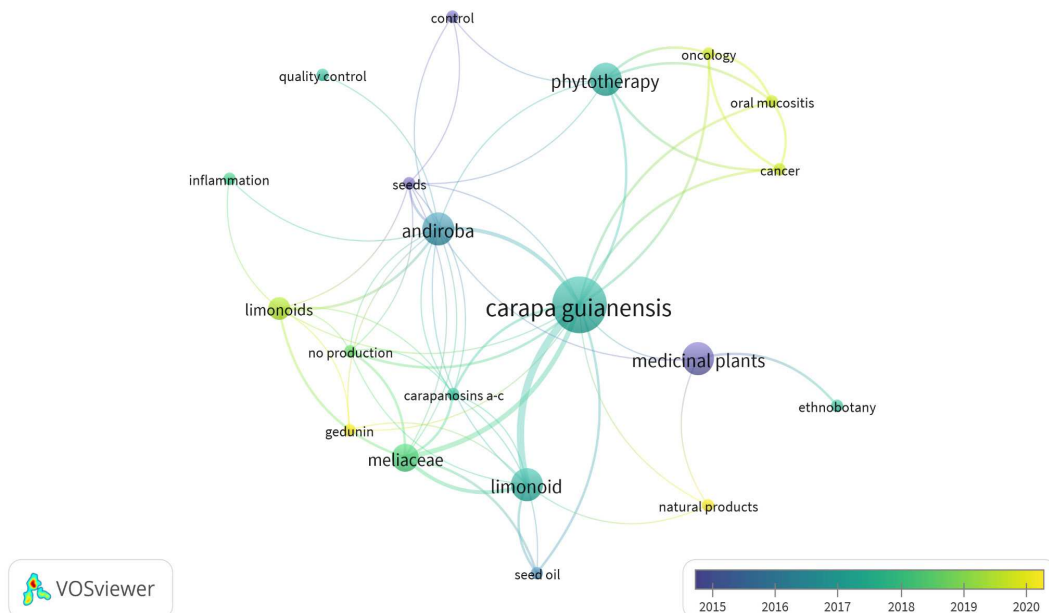
Figura 7 – Grafo de relação entre os países com mais trabalhos com andiroba



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Figura 8 apresenta a análise das palavras-chave, assim é possível notar a mudança do uso da planta para fins terapêuticos em crianças em fase de quimioterapia por meio do tratamento da mucosite oral e outras complicações relacionadas ao câncer nos últimos cinco anos. Apesar de ser uma tendência, a quantidade de estudos publicados na Web of Science ainda é pequena para confirmar o intensivo da Andiroba para esses fins.

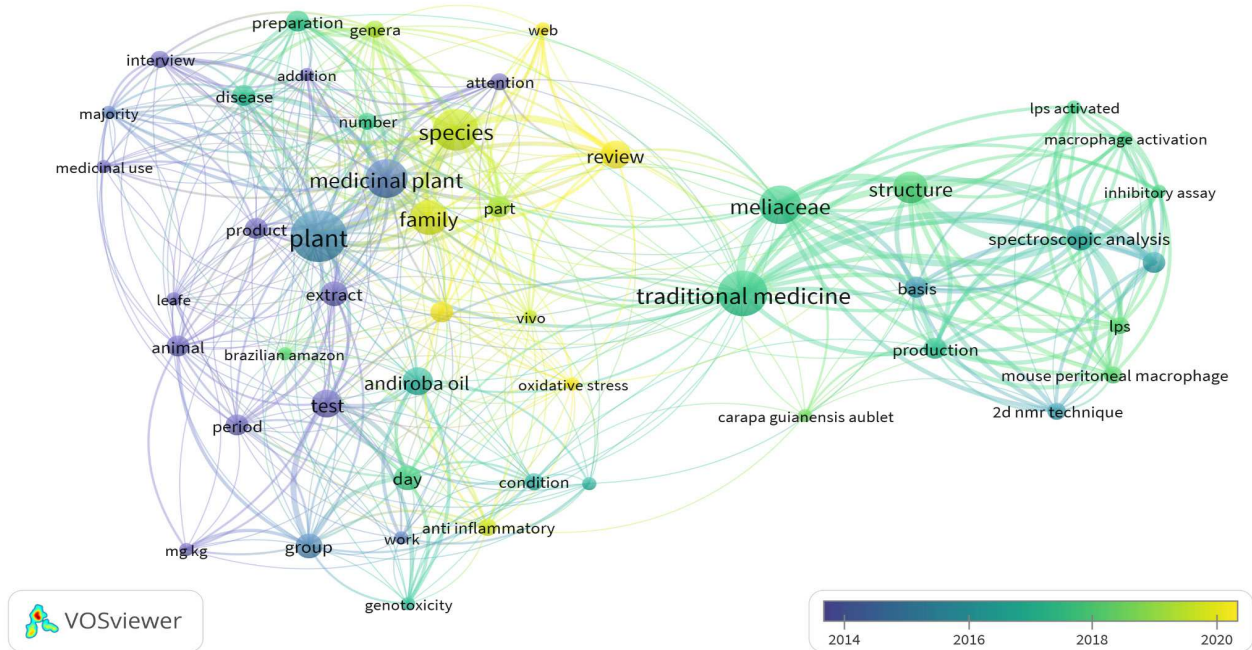
Figura 8 – Grafo de relação entre as palavras-chave encontradas nos trabalhos com andiroba por ano



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

A partir do grafo de interação da Figura 9 entre palavras encontradas no corpo do título e *abstract*, é possível notar também os usos diversos para a andiroba entre os trabalhos analisados na literatura, como: estresse oxidativo associado às fraquezas no sistema de defesa antioxidante, anti-inflamatório, e métodos e técnicas relacionados à sua ativação e produção.

Figura 9 – Grafo de relação entre as palavras encontradas nos títulos e *abstracts* dos trabalhos com andiroba por ano



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Tais usos são associados a um conjunto de componentes químicos que estão presentes nos derivados dos óleos essenciais produzidos a partir da andiroba. Grande parte dos possíveis extratos da andiroba pode ser encontrada em alcaloides, taninos e saponinas. Com foco no extrato alcoólico das folhas e das cascas, com presença das saponinas, classe importante dos triterpenos de forte ação contra microrganismos, entende-se que suas principais contribuições são destacadas na literatura científica como atividade hemolítica, anti-inflamatória, antimicrobiana e antiviral que são fortemente associadas às principais plantas usadas na medicina tradicional (Fernandes, 2019). Por outro lado, observa-se a presença também de alcaloides e limonoides no óleo essencial da andiroba, esse óleo é encontrado em outras plantas medicinais com aplicações como antitumorais, antifúngicas, bactericidas e antivirais, devido às suas propriedades bioativas, encontradas principalmente em plantas medicinais de regiões tropicais (Cardoso, 2018). Por fim, tais estudos fitoquímicos revelam que a andiroba pode apresentar diferentes propriedades químicas com potencial medicinal, dependendo do tipo de extração e das partes da planta utilizadas para extração, sobretudo nos extratos alcoólicos das folhas e das cascas e no óleo.

3.5 Síntese dos Resultados

Embora o objetivo deste estudo não seja realizar uma comparação entre as espécies estudadas, o Quadro 2 apresenta uma síntese dos resultados encontrados na revisão bibliométrica e no mapeamento científico apresentados nas seções anteriores.

Quadro 2 – Resumo do principal uso das plantas como fitoterápicos, suas partes mais utilizadas, o processo de fabricação e a quantidade de trabalhos no período de 10 anos

PLANTA	INDICAÇÃO	PARTES DA PLANTA UTILIZADAS	MÉTODOS DE EXTRAÇÃO E FABRICAÇÃO DE FITOTERÁPICOS	TRABALHOS ENCONTRADOS NA WoS	PATENTES NA DERWENT	PATENTES NA LENS
<i>Phyllanthus niruri</i>	Distúrbios renais, hepáticos, anti-inflamatório	Partes aéreas e raízes	Infusão, decocção; extração aquosa de compostos ativos por solventes	114	4	63
<i>Theobroma cacao</i>	Propriedades antioxidantes, cardiovasculares	Sementes (amêndoas)	Fermentação, secagem, torrefação; extração de antioxidantes	54	203	516
<i>Lippia alba</i>	Calmante, digestiva	Folhas	Destilação a vapor para obtenção de óleos essenciais	74	9	27
<i>Carapa guianensis</i>	Anti-inflamatório, cicatrizante	Sementes	Prensagem a frio para extração de óleo	39	13	19

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2024)

Na base da Lens, a *Phyllanthus niruri*, por exemplo, é muito citada fora do Brasil. Contudo, os resultados diferem e muito da Derwent, fato que corrobora com o estudo prospectivo de Alves, Soares e Freitas (2021), quando os autores apontam que há um interesse global de diferentes setores industriais, instituições de pesquisas e centros acadêmicos no desenvolvimento científico e na proteção tecnológica de produtos e processos relacionados à *P. niruri*, porém, o Brasil possui baixa participação no desenvolvimento tecnológico envolvendo essa planta. O presente artigo adiciona ao panorama apontado pelos autores informações relativas às aplicações e às instituições produtoras de conhecimento sobre a espécie.

O *Theobroma cacao* é uma espécie com múltiplos estudos prospectivos para aplicação nas indústrias alimentícias e cosméticas (Reis *et al.*, 2024; Reis; Pereira, 2023; Silveira *et al.*, 2018). Os estudos anteriores utilizaram bases de patentes distintas (Orbit Intelligence, Espacenet® e INPI) e enfatizaram a proteção ou o desenvolvimento de produtos derivados do cacau com propriedades bioativas. Nesses estudos, foi percebida uma queda de produção tecnológica nos últimos anos a partir dessa espécie, o que sugere o direcionamento da indústria para outras espécies menos exploradas. O presente estudo apresenta uma vertente diferente para o uso do cacau, o desenvolvimento e a produção de fitoterápicos, nesse caso, uma tendência crescente.

Quanto à andiroba, Carvalho *et al.* (2019) encontraram apenas seis patentes em três bases voltadas para o uso das propriedades anti-inflamatórias da espécie. Considerando os dados do Quadro 2, percebe-se que é a espécie entre as quatro estudadas com menor número total de patentes e trabalhos científicos, apesar da vasta aplicação na medicina popular. Esse resultado sugere que a espécie é uma alternativa potencial para receber mais atenção no desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos.

A *Phyllanthus niruri* (quebra pedra), a *Lippia alba* (erva-cidreira) e a *Carapa guianensis* (andiroba) são espécies de plantas com aplicação prioritária e tradicional para fins medicinais e, por esse motivo, apresentam elevados índices de produção científica. Já o *Theobroma cacao* (cacau) é uma espécie fortemente utilizada na indústria alimentícia, e suas aplicações fitoterápicas são emergentes com forte acúmulo de trabalhos referenciando atividades antioxidantes, pesquisas sobre câncer, experimentos em ratos e estresse oxidativo. Ademais, encontra-se uma tendência na indústria alimentícia de buscar o desenvolvimento de alimentos funcionais ou nutracêuticos a partir da fruta, como após a ingestão da bebida feita a partir do extrato ou por meio do consumo do chocolate negro (*dark chocolate*), rico em flavonóis, além de benéfica no metabolismo da glucose (Leyva-Soto *et al.*, 2018; Latham *et al.*, 2014).

Os resultados mostram que, com exceção da *Phyllanthus niruri* e do cacau, as instituições brasileiras lideram os estudos sobre as aplicações dessas espécies para produção de fitoterápicos e de pesquisas com a medicina tradicional, não havendo uma predominância de estudos realizados por instituições da Amazônia. Por outro lado, embora haja predominância de estudos brasileiros nas plantas *Carapa guianensis* e na planta *Lippia alba*, ainda há um número muito baixo de pesquisas de alto impacto com relação a essas duas plantas, demonstrando o potencial de estudos ainda a serem explorados. Por fim, no que tange às técnicas de produção de fitoterápicos, há uma variação da complexidade e das técnicas ainda pouco exploradas, especialmente na *Carapa guianensis* e *Lippia alba*, para extração dos compostos ativos que devem ser preservados, a depender também da parte da planta utilizada. O que pode impactar nas atividades de interesse que se deseja alcançar como atividade microbiana, antiviral e/ou antioxidante com essas plantas.

4 Considerações Finais

Tendo como pano de fundo o projeto PROFitos-BioAM, o presente artigo realizou uma revisão bibliométrica e um mapeamento científico das aplicações das espécies quebra pedra, erva-cidreira, andiroba e cacau para produção de fitoterápicos. Para tanto, foi utilizado o *software* Vosviewer nas bases científicas Web of Science (WoS), Google Scholar e na base governamental Renisus. Foram ainda utilizadas as bases de Patentes Lens e Derwent.

Os resultados apontam que a quebra pedra, a erva-cidreira e a andiroba são espécies de plantas com aplicação prioritária e tradicional para fins medicinais e, por esse motivo, apresentam elevados índices de produção científica, com forte produção brasileira. Em relação às patentes, a *Phyllanthus niruri* é a espécie com maior presença de proteção do desenvolvimento de produtos, enquanto a Andiroba, apesar da sua vasta aplicação na medicina popular, possui volume de patentes mais discreto, conforme preconizado em estudos anteriores. As três espécies supracitadas possuem em comum propriedades anti-inflamatórias e são usadas para tratar doenças de diversas naturezas, como problemas renais, digestivos e do trato respiratório.

Já o cacau é uma espécie com forte aplicação na indústria alimentícia, sendo assim, a produção científica para aplicações fitoterápicas está em crescimento devido à busca por desenvolver produtos alimentares com caráter funcional, os chamados nutracêuticos. A produção científica sobre o cacau é prioritariamente estrangeira, pois os grandes *players* do setor alimentício são empresas americanas ou europeias.

Sendo a produção de fitoterápicos uma alternativa relevante para a economia dos estados da Amazônia brasileira e para os povos tradicionais, os resultados demonstram que pouco conhecimento científico é produzido na região para melhorar os entraves relacionados às cadeias de fitoterápicos apontados por Sousa *et al.* (2016) e Hasenclever *et al.* (2017).

5 Perspectivas Futuras

As quatro espécies analisadas no presente estudo são apenas quatro exemplos da extensa biodiversidade amazônica e da cadeia de fitoterápicos no estado do Amazonas, portanto, é necessária a realização de estudos prospectivos futuros análogos a este, tendo como objeto outras espécies relevantes, visando à formulação de políticas públicas e estratégias de priorização de espécies com maior grau de maturidade de desenvolvimento tecnológico para produção de bioprodutos regionais. O presente estudo abre a perspectiva de desenvolver políticas públicas direcionadas para o mapeamento e o investimento em desenvolvimento tecnológico de espécies com maior grau de maturidade de conhecimento científico.

Referências

- ALVES, M. C.; SOARES, J. K. B.; FREITAS, J. C. R. Inovação e produção científica acerca da *Phyllanthus niruri* Linn.: uma análise prospectiva. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 14, n. 1, p. 223-223, 2021.
- ANDREOLA, J. F. *et al.* Estudo da cadeia produtiva da andiroba na perspectiva de um arranjo produtivo sustentável, responsável, inclusivo e viável economicamente. **Revista Brasileira de Gestão e Desenvolvimento Regional**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 1-20, 2023.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2010. v. 1-2.
- ARAÚJO, C. Bibliometria: evolução histórica e questões atuais. **Em Questão**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 11-32, 2006.
- BAGALKOTKAR, G. *et al.* Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s.l.], v. 58, n. 12, p. 1.559-1.570, 2006.
- BHATTACHARJEE, R.; SIL, P. C. Protein isolate from the herb, *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae), plays hepatoprotective role against carbon tetrachloride induced liver damage via its antioxidant properties. **Food and Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 45, n. 5, p. 817-826, 2007.
- BOIM, M. A.; HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. *Phyllanthus niruri* as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. **International Braz. J. Urol.**, [s.l.], v. 36, p. 657-664, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 26, de 13 de maio de 2014. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2014. 34p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 6 mar. 2021.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006. 148p. (Série B. Textos Básicos de Saúde) ISBN 85-334-1187 [Online]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: Carapa guianensis Aubl. Meliaceae – Andiroba**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
- BRASIL. **Portaria SESA/CE n. 275 de 20/03/2012**. Promulga a relação estadual de plantas medicinais (REPLAME) e dá outras providências. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2020/03/Relacao_estadual_de_plantas_medicinais_20212008.docx.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.
- CALIXTO, J. B. *et al.* A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. **Medicinal Research Reviews**, [s.l.], v.18, n. 4, p. 225-258, 1998.
- CAMILLO, F. *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson uma espécie nativa promissora para a introdução em programas nacionais de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Fitos**, [s.l.], v. 10, p. 21-27, 2016.
- CARDOSO, J. C. S. **Estudo fitoquímico do extrato hexânico das folhas de mogno (*Swietenia macrophylla king*)**. 2018. 43f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química Industrial) – Faculdade de Química, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, 2018.
- CARDOSO, R. S. **Desenvolvimento de técnicas farmacêuticas para obtenção da droga vegetal a partir das folhas de erva-cidreira (*Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown) quimiotipo II**. 2016. 62f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/21570/1/2016_dis_rscardoso.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.
- CARVALHO, S. B. A. *et al.* Estudo em bases de patentes sobre a andiroba e suas propriedades anti-inflamatórias. **Para Research Medical Journal**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 1-7, 2019.
- CUBIDES, N. Z.; BONACELLI, M. B. M. Arranjos Produtivos Locais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos nos biomas brasileiros: um diagnóstico preliminar. **Revista Fitos**, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 403-417, 2022.
- CUNHA, M. A. *et al.* Essential oil of *Lippia alba*: a new anesthetic for silver catfish, *Rhamdia quelen*. **Aquaculture**, [s.l.], v. 306, n. 1-4, p. 403-406, 2010.
- DAVISON, Kade *et al.* Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects. **International Journal of Obesity**, [s.l.], v. 32, n. 8, p. 1.289-1.296, 2008.
- DOGBEY, Bright Fafali *et al.* Comparison of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Acetone and Water Extracts of *Theobroma cacao* Beans. **Advances in Microbiology**, [s.l.], v. 10, n. 9, p. 478, 2020.

FERNANDES, B. F. *et al.* Estudo etnofarmacológico das plantas medicinais com presença de saponinas e sua importância medicinal. **Revista da Saúde da AJES**, [s.l.], v. 5, n. 9, 2019.

GARAY, M. *et al.* **Extract of Phyllanthus niruri**. US20110081304. Depósito: 9 out. 2009. Concessão: 7 abr. 2011.

GRASSI, D. *et al.* Cocoa, glucose tolerance, and insulin signaling: cardiometabolic protection. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s.l.], v. 63, n. 45, p. 9.919-9.926, 2015.

HABER, Stacy L.; GALLUS, Karen. Effects of dark chocolate on blood pressure in patients with hypertension. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s.l.], v. 69, n. 15, p. 1.287-1.293, 2012.

HASENCLEVER, L. *et al.* Indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciênc. Saúde Colet. (Impr.)**, [s.l.], v. 22, n. 8, p. 2.559-2.569, 2017.

HOLETZ, F. B. *et al.* Screening of some plants used in the brazilian folk medicine for treatment of infectious diseases, **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 97, n. 7, p. 1.027-1.031, 2002.

HOMMA, A. K. O. Extrair, manejando e domesticando os recursos da biodiversidade amazônica. In: PONTES, A. N.; ROSARIO, A. S. do. **Ciências ambientais: política, sociedade e economia da Amazônia**. Belém: EdUEPA, 2020. p. 9-32.

JONFIA-ESSIEN, W. A. *et al.* G. Phenolic content and antioxidant capacity of hybrid variety cocoa beans. **Food Chem.**, [s.l.], v. 108, n. 3, p. 1.155-1.159, 2008.

JUMAR, A., SCHMIEDER, R. E. Cocoa Flavanol Cardiovascular Effects Beyond Blood Pressure Reduction. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, [s.l.], v. 18, n. 4, p. 352-358, 2016. DOI: 10.1111/jch.12715.

KATZ, D. L. *et al.* Cocoa and chocolate in human health and disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s.l.], v. 15, n. 10, p. 2779-2811, 2011.

KELI, S. O. *et al.* Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. **Arch Intern Med.**, v. 156, n. 6, p. 637-642, 1996.

KNEKT, P. *et al.* Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. **BMJ**, [s.l.], v. 312, n. 7.029, p. 478-481, 1996.

LAGOAS, A. F. S. **O Efeito da Theobroma cacao no Sistema Cardiovascular**. 2017. 55p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Coimbra, Portugal, 2017.

LATHAM, L. S. *et al.* Chocolate--guilty pleasure or healthy supplement?. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 101-6, 2014. DOI: 10.1111/jch.12223.

LEE, N. Y. *et al.* The pharmacological potential of *Phyllanthus niruri*. **J. Pharm Pharmacol.** [s.l.], v. 68, n. 8, p. 953-69, 2016.

LEONE-BAY, A.; WESNER, G. Inventor. **Herbal composition used for, e.g., treating symptoms of acquired hypothyroidism, includes N-acylated fatty amino acid, hesperidin, naringin, capsaicin, reserpine, vinblastine, rutin, quercitrin, curcumin, catechin, eugenol, or hypericin**. Depositante: Receptor Life SCI INC, Receptor Holdings INC, Spoke SCI INC. Derwent Primary Accession Number/Patente: 2019-33030Y. Concessão: 14 jun. 2019.

- LEYVA-SOTO, A. *et al.* Daily consumption of chocolate rich in flavonoids decreases cellular genotoxicity and improves biochemical parameters of lipid and glucose metabolism. **Molecules**, [s.l.], v. 23, n. 9, p. 2.220, 2018.
- LIU, X. *et al.* Co-authorship networks in the digital library research community. **Information Processing & Management**, [s.l.], v. 41, n. 6, p. 1.462-1.480, 2005.
- MACUÁCUA, X. V.; PEREIRA, H. S. Promovendo a fitoterapia tradicional da Amazônia brasileira: o caso da farmácia verde de Manicoré. **Revista Foco**, [s.l.], v. 16, n. 11, p. e3503-e3503, 2023.
- MALIK, S. *et al.* New insights into the biotechnology and therapeutic potential of *Lippia alba* (Mill.) NE Br. ex P. Wilson. **Journal of Essential Oil Research**, [s.l.], v. 33, n. 6, p. 523-535, 2021.
- MARKOM, M. *et al.* Chemical profiling and quantification of tannins in *Phyllanthus niruri* Linn. fractionated by SFE method. **Separation Science and Techn.**, [s.l.], v. 46, n. 1, p. 71-78, 2010.
- MENA□CHALCO, J. P. *et al.* Brazilian bibliometric coauthorship networks. **Journal of the Association for Information Science and Technology**, [s.l.], v. 65, n. 7, p. 1.424-1.445, 2014.
- MU'NISA, A. *et al.* Active compounds extraction of cocoa pod husk (*Thebroma cacao* L.) and potential as fungicides. **J. of Physics: Conference Series**, [s.l.], IOP Publishing, p. 012013, 2018.
- NISAR, M. F. *et al.* Chemical components and biological activities of the genus *Phyllanthus*: A review of the recent literature. **Molecules**, [s.l.], v. 23, n. 10, p. 2.567, 2018.
- OTHMAN, A. *et al.* Antioxidant capacity and phenolic content of cocoa beans. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 100, n. 4, p. 1.523-1.530, 2007.
- OTT, M.; MANN, M. Inventor. **Use of phyllanthus constituents for treating or preventing infections caused by hepatitis**. U.S. Patent Application n. 10/476,059. Patente: US7829124B2. Depósito: 26 abr. 2002. Concessão: 7 out. 2004.
- PASCUAL, M. E. *et al.* Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). **Farmaco**, [s.l.], v. 56, p. 501-504. 2001.
- PONCE-MONTER, H. *et al.* Spasmolytic and anti-inflammatory effects of *Aloysia triphylla* and citral, in vitro and in vivo studies. **J. of Smooth Muscle Research**, [s.l.], v. 46, n. 6, p. 309-319, 2010.
- PROFITOS-BioAM – PROSPECÇÃO E PRIORIZAÇÃO TÉCNICO-PRODUTIVAS PARA A INTEGRAÇÃO DA CADEIA DE FITOTERÁPICOS AMAZÔNICOS. **Projeto aprovado na Chamada 01/2020, Fapesp-Fapeam. DPCT/IG/Unicamp (SP) e INPA (AM), Campinas e Manaus:** Documento de pesquisa, 2021. 22p. Disponível em: www.ige.unicamp.br/profitos/. Acesso em: 30 jan. 2024.
- REIS, R. M. C. dos; PEREIRA, N. de P. Utilização de Coproduto Derivado do Cacau Como Ativo Antioxidante no Desenvolvimento de Sistemas Emulsionados. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 16, n. 4, p. 1.178-1.193, 2023. DOI: 10.9771/cp.v16i4.50534.
- REIS, R. M. C. *et al.* Estudo Prospectivo sobre o Potencial Uso do Cacau no Setor de Cosméticos: análise das tendências atuais para PD&I. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 17, n. 2, p. 639-653, 2024. DOI: 10.9771/cp.v17i2.56025.
- RENISUS – RELAÇÃO NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS ESPÉCIES VEGETAIS. **DAF/SCTIE/MS – Renisus**, fev./2009. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/qualificar-sus/arquivos/renisus.pdf/@@download/file>. Acesso em: 30 jan. 2024.

RODRIGUES, P. M. M. **As farmácias vivas no ciclo da assistência farmacêutica: histórico e evolução.** Fortaleza: Escola de Saúde Pública do Ceará/Geduc, 2022. 52p.

ROOZBIANY, S. Inventor. **Composition useful for oral hygiene agent and oral medicine for treatment and prevention of periodontal diseases, comprises caffeine and bitter blocker containing L-LYSINE.** Depositante: KASCHNY HEALTHCARE GMBH. Derwent Primary Accession Number/Patente: 2021-10223L. Concessão: 11 fev. 2021.

RUE, E. A. *et al.* Procyanidins: A comprehensive review encompassing structure elucidation via mass spectrometry. **Phytochemistry Reviews**, [s.l.], v. 17, p. 1-16, 2018.

SANTOS, D. L. *et al.* Saberes tradicionais sobre plantas medicinais na conservação da biodiversidade amazônica. **Ciências em Foco**, [s.l.], v. 12, n. 1, 2019.

SENA FILHO, J. G. *et al.* Phytochemistry and acute toxicity from the roots of *Lippia alba*. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 47, n. 2, p. 142-145, 2009. DOI: 10.1080/13880200802439418.

SILVA, Á. R. S. *et al.* Perfil de limonoides isolados da andiroba (*Carapa Guianensis* Aubl): Revisão sistemática. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. e3912642018-e3912642018, 2023.

SILVA, N. A. *et al.* Caracterização química do óleo essencial da erva cidreira (*Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.) cultivada em Ilhéus na Bahia. **Revista Brasileira Plantas Medicinai**s, Botucatu, v. 8, n. 3, p. 52-55, 2006.

SILVA, N. C. **Comparação do perfil de metabólitos secundários em diferentes órgãos de phyllanthus niruri l.(euphorbiaceae).** 2013. 111f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

SILVA, T. C. L. *et al.* Atividade antimicrobiana de três espécies de *Phyllanthus* (quebra-pedra) e de seu produto comercial. **Rev. Enferm. UFPE**, Recife, p. 93-97, 2010.

SILVEIRA, P. T. de S. de S *et al.* Estudo prospectivo relativo ao cacau e produtos de cacau, como chocolate, contendo peptídeos e proteínas. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 11, p. 340, 2018. DOI: 10.9771/cp.v11i2.23137.

SIMARNA, K. *et al.* **Extract of Phyllanthus niruri.** US20110081308. Depósito: 1º out. 2010. Concessão: 7 abr. 2011.

SOUSA, A. B. A.; FIRMINO, W. C. A. Uso do chá de quebra pedra em pacientes diagnosticados com litíase renal no município de São Mateus do Maranhão, MA. **Natureza Online**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 51-60, 2019.

SOUSA, K. A. *et al.* Bioeconomia na Amazônia: uma análise dos segmentos de fitoterápicos & fitocosméticos, sob a perspectiva da inovação. **Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 151-171, 2016.

TAVARES, I. B. **Propagação vegetativa, adubação orgânica e idades de colheita de quimiotipos de erva-cidreira.** 2009. 85p. Dissertação (Mestrado em Produção Vegetal) – Universidade Federal de Tocantins, Gurupi, TO, 2009.

TSENG, H. *et al.* Retracted article: Modern Business Ethics Research Concepts. **Theories, and Relationships. J. Bus Ethics.**, [s.l.], v. 91, p. 587-597, 2010.

UNANDER, D. W. *et al.* Records of usage or assays in *Phyllanthus* (Euphorbiaceae). I. Subgenera *Isocladus*, *Kirganelia*, *Cicca* and *Emblica*. **J. of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 30, p. 233-264, 1990.

VALE, T. Gurgel *et al.* Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 709-714, 2002.

VENTRELLA, M. C. **Produção de folhas, óleo essencial e anatomia foliar quantitativa de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae) em diferentes níveis de sombreamento e épocas de colheita**. 2000. 84p. Tese (Doutorado em Agronomia/Horticultura) – Faculdade de Ciências Agronômicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2000.

VIZZOTTO, M. *et al.* **Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância**. Pelotas, RS: Embrapa Clima Temperado, 2010.

VOGEL, Bernd *et al.* A bibliometric review of the leadership development field: How we got here, where we are, and where we are headed. **The Leadership Quarterly**, [s.l.], v. 32, n. 5, p. 101381, 2021.

YU, J. *et al.* Recent progress in doxorubicin-induced cardiotoxicity and protective potential of natural products. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 40, p. 125-139, 2018.

ZÉLOTA, M. *et al.* CNS activities of liquid 57 and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian false melissa). **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 82, p. 207-215, 2002.

Sobre os Autores

Siomara Dias da Rocha

E-mail: siomararocha.quimica@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4314-9927>

Doutora em Química pela Universidade Federal do Amazonas em 2021.

Endereço profissional: FUCAPI, Av. Gov. Danilo Matos Areosa, n. 381, Manaus, AM. CEP: 69075-351.

Rafael Lima Medeiros

E-mail: rafa.comp_adm@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2036-869X>

Doutor em Biotecnologia, área de Gestão, pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas em 2017.

Endereço profissional: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas, Câmpus Maués, Estrada dos Morais, n. 2.000, C-1, Santa Tereza, Maués, AM. CEP: 69190-000.

Rosana Zau Mafra

E-mail: rosanazau@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-9824>

Doutora em Biotecnologia, área de Gestão, pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas em 2018.

Endereço profissional: Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Estudos Sociais, Departamento de Economia, Avenida Rodrigo Otavio, n. 6.200, Câmpus Universitário Senador Arthur Virgílio Filho, Setor Norte, Bairro Coroado, Manaus, AM. CEP: 69080-900.