



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

AMANDA BARBIERI DAMIÃO

**PROPRIEDADES DE *PEUMUS BOLDUS* MOLINA PARA TRATAMENTO DE  
DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS: REVISÃO DA LITERATURA**

FLORIANÓPOLIS

2023

AMANDA BARBIERI DAMIÃO

**PROPRIEDADES DE *PEUMUS BOLDUS* MOLINA PARA TRATAMENTO DE  
DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS: REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação  
em Farmácia do Centro de Ciências da  
Saúde da Universidade Federal de Santa  
Catarina como requisito para a obtenção do  
título de Bacharela em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Flávio H. Reginatto

FLORIANÓPOLIS  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Damião, Amanda Barbieri

PROPRIEDADES DE PEUMUS BOLDUS MOLINA PARA TRATAMENTO DE  
DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS: REVISÃO DA LITERATURA /

Amanda Barbieri Damião ; orientador, Fávio Henrique  
Reginatto, 2023.

49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Peumus boldus Molina. 3. Boldo do  
Chile. 4. Dispepsia. 5. Distúrbios gastrointestinais . I.  
Reginatto, Fávio Henrique. II. Universidade Federal de  
Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Amanda Barbieri Damião

**PROPRIEDADES DE *PEUMUS BOLDUS* MOLINA PARA TRATAMENTO DE  
PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS: REVISÃO DA LITERATURA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharela em farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso Farmácia.

Local Florianópolis, 26 de Junho de 2023

---

Coordenação do Curso

**Banca examinadora**

---

Prof. Flávio Henrique Reginatto, Dr.  
Orientador

---

Prof.(a) Maique Weber Biavatti Dr.(a)  
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.(a) Luiz Antonio Escorteganha Pollo, Dr.(a)  
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

## RESUMO

Os distúrbios gastrointestinais, são qualquer problema que afete a região dos órgãos internos que fazem parte do sistema digestivo. A dispepsia é um termo médico utilizado para descrever um conjunto de sintomas relacionados à digestão, como desconforto abdominal, sensação de empachamento, dor, queimação, náuseas e vômitos. Esses sintomas podem ser causados por diversos fatores, incluindo refluxo gastroesofágico, úlceras pépticas, compatibilidade por *H. pylori*, intolerâncias alimentares, estresse e outros. O tratamento é baseado em medicamentos para aliviar os sintomas da dispepsia. Dentre eles estão os inibidores de bomba de prótons (omeprazol e pantoprazol), bloqueadores de H<sub>2</sub> (ranitidina e cimetidina), antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrona, dolasetrona e granisetrona). Algumas das opções mais antigas de tratamento são medicamentos antiácidos (bicarbonato de sódio e hidróxido de alumínio), e procinéticos (bromoprida e metoclopramida). Quanto ao *Peumus boldus* Molina, é uma planta medicinal amplamente utilizada em muitas culturas para o tratamento de problemas digestivos, incluindo a dispepsia. O boldo do Chile contém compostos bioativos, como boldina, que possuem propriedades hepatoprotetoras e colagogas, ou seja, estimulam a produção e a liberação da bile pelo fígado, auxiliando na digestão Além disso são relatados diversos efeitos, como potente antioxidante e com grande afinidade aos receptores de dopamina D<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. No entanto, embora haja muitos estudos sobre o boldo do Chile para tratamento de problemas digestivos, incluindo dispepsia, é importante destacar que não existem ensaios clínicos que comprovem sua eficácia nesse contexto.

**Palavras-chave:** *Peumus boldus* Molina; Boldo do Chile; Dispepsia;

## ABSTRACT

Gastrointestinal disorders are any problem that affects the region of internal organs that are part of the digestive system. Dyspepsia is a medical term used to describe a set of symptoms related to digestion, such as abdominal discomfort, a feeling of fullness, pain, burning, nausea and vomiting. These symptoms can be caused by a variety of factors including gastroesophageal reflux, peptic ulcers, *H. pylori* compatibility, food intolerances, stress, and others. Treatment is based on medication to alleviate the symptoms of dyspepsia. Among them are proton pump inhibitors (omeprazole and pantoprazole), H2 blockers (ranitidine and cimetidine), 5-HT3 receptor antagonists (ondansetron, dolasetron and granisetron). Some of the older treatment options are antacid medications (baking soda and aluminum hydroxide), and prokinetics (bromopride and metoclopramide). As for *Peumus boldus* Molina, it is a medicinal plant widely used in many cultures for the treatment of digestive problems, including dyspepsia. Boldo from Chile contains bioactive compounds, such as boldine, which have hepatoprotective and cholagogue properties, that is, they stimulate the production and release of bile by the liver, aiding digestion. dopamine D2 and 5-HT3 receptors. However, although there are many studies on Boldo from Chile for the treatment of digestive problems, including dyspepsia, it is important to highlight that there are no clinical trials that prove its effectiveness in this context.

**Keywords:** *Peumus boldus* Molina; Boldo from Chile; Dyspepsia;

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Folhas de <i>Peumus boldus</i> Molina.....	6
Figura 2 - Face adaxial da folha de <i>Peumus boldus</i> .....	21
Figura 3 - Face abaxial da folha de <i>Peumus boldus</i> .....	22
Figura 4 - Face abaxial da folha de <i>Peumus boldus</i> .....	22
Figura 5 - Estrutura química da boldina.....	23
Figura 6 - Esquema Síntese 2- O -Alquilados (10a – 10n) a partir da Boldina..	25

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Prevalência populacional dos distúrbios gastrointestinais funcionais de Rome IV na pesquisa geral da população de três países (EUA, Canadá, Reino Unido)	<b>13</b>
-------------------	--	-----------

## LISTA DE QUADROS

- |                   |   |           |
|-------------------|---|-----------|
| <b>Quadro 1</b> - | Estrutura química dos fármacos utilizados no tratamento de Dispepsia                        | <b>19</b> |
| <b>Quadro 2</b> - | Resumo das bulas dos medicamentos fitoterápicos encontrados no bulário eletrônico da ANVISA | <b>29</b> |

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	4
2	OBJETIVOS.....	8
2.1.1	OBJETIVO GERAL.....	8
2.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3	JUSTIFICATIVA.....	9
4	METODOLOGIA.....	11
5	REVISÃO.....	12
5.1	Dispepsia e problemas gastrointestinais .....	12
5.2	Tratamentos convencionais.....	14
5.2.1	Inibidores da bomba de prótons.....	14
5.2.2	Bloqueadores de H <sub>2</sub> .....	16
5.2.3	Antagonistas dos receptores 5-HT <sub>3</sub> .....	17
5.2.4	Antiácidos.....	18
5.2.5	Procinéticos.....	19
5.3	<i>Peumus boldus</i> Molina.....	21
5.3.1	Boldina.....	22
5.4	Fitoterápicos contendo <i>Peumus boldus</i> disponíveis no mercado.....	27
5.5	Interações medicamentosas.....	31
5.6	Principais efeitos colaterais e sobredosagem.....	32
6	CONCLUSÃO.....	35
7	REFERÊNCIAS.....	36

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema digestivo é composto por diversos órgãos, incluindo órgãos vitais como o fígado, estômago e intestinos, além de estruturas como o esôfago. Sua importância reside na capacidade de realizar a digestão e absorção dos nutrientes dos alimentos, fornecendo energia e sustentando as funções vitais do corpo. Além disso, o sistema digestivo desempenha um papel essencial na função imunológica, na eliminação de resíduos e no equilíbrio hormonal. Distúrbios gastrointestinais referem-se a qualquer problema que afete esse sistema complexo e podem ter impactos significativos na saúde e bem-estar das pessoas. Devido à sua natureza ampla e complexa, o sistema digestivo está sujeito a uma variedade de problemas que podem surgir nos diferentes órgãos envolvidos, variando em gravidade e riscos associados. Entre esses problemas, alguns são bastante comuns e podem afetar muitas pessoas. (TACK; HOUTE; CARBONE, 2018)

O trato gastrointestinal desempenha um papel significativo no sistema imunológico humano, possuindo uma quantidade considerável de tecido linfóide, comparável à medula óssea. (SHI; LI; DUAN; NIU, 2017) Além disso, é um dos tecidos metabolicamente mais ativos do corpo, com a renovação da mucosa ocorrendo a cada três a cinco dias. Portanto, não é surpreendente que o intestino seja frequentemente afetado por processos patológicos em pacientes imunossuprimidos, devido à sua importância imunológica e alta atividade metabólica. (ROMERO; COTONER; CAMACHO; BEDMAR; VICARIO, 2015)

Alguns dos distúrbios mais comuns são: gastrite, caracterizada por inflamação, infecção ou erosão do revestimento do estômago, causando dano tecidual devido aos líquidos digestivos ácidos no estômago. Também pode ser citado a azia, a qual costuma ocorrer por conta dos excessos ou ausências que impomos ao corpo no nosso dia-a-dia, seja por hábitos ruins, como o consumo de álcool e cigarro, seja por uma alimentação cheia de elementos de difícil digestão como a gordura.

Dispepsia é uma sensação de dor ou desconforto na parte superior do abdome e que pode ser muitas vezes recorrente. Popularmente esses sintomas podem ser descritos como indigestão, gases, saciedade precoce, sensação de corrosão interna ou queimação. (FORD; MARWAHA; SOOD; MOAYYEDI, 2014)

Em uma definição mais abrangente, a dispepsia engloba sintomas de azia e gastrite, e é comum na população adulta. Segundo FORD *et al* (2014) a dispepsia tem

uma prevalência estimada de 10 a 21% sendo a prevalência maior em mulheres, fumantes, usuários de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e indivíduos positivos para *Helicobacter pylori*. (FORD; MARWAHA; SOOD; MOAYYEDI, 2014) .

Os medicamentos para tratar distúrbios gastrointestinais e má digestão estão entre os medicamentos mais comumente dispensados. Dentre eles estão os inibidores de bomba de prótons (omeprazol e pantoprazol), bloqueadores de H<sub>2</sub> (ranitidina e cimetidina), antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrona, dolasetrona e granisetrona) e alguns outros usados para tratamento de sintomas. Algumas das opções mais antigas de tratamento são medicamentos antiácidos (bicarbonato de sódio e hidróxido de alumínio), e procinéticos (bromoprida e metoclopramida). (SAYUK; GYAWALI, 2020). Destes, o omeprazol, ondansetrona, ranitidina, metoclopramida, bicarbonato de sódio e hidróxido de alumínio, estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME, 2022).

Apesar da venda frequente de medicamentos para tratar os sintomas de problemas gastrointestinais, é importante estar ciente de que eles podem apresentar Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Os antagonistas dos receptores de serotonina, por exemplo, são conhecidos por causar efeitos colaterais comuns, como cefaleia, constipação, diarreia e aumento das enzimas hepáticas. Além disso, efeitos menos frequentes estão associados a anormalidades na atividade elétrica do coração, como prolongamento do intervalo QT (uma medida do tempo que representa a duração completa da contração e relaxamento do coração, durante uma batida cardíaca), insuficiência cardíaca congestiva e bradicardia. (EAKIN *et al*, 2020)

Diante dos efeitos colaterais apresentados pelos medicamentos, além do fato de muitos deles serem paliativos, aliviando momentaneamente os sintomas, novos meios de tratamento têm sido buscados.

O uso de plantas como recursos para atender às necessidades humanas é amplamente reconhecido e tem sido praticado ao longo da história. Especificamente no contexto da saúde, o uso de materiais derivados de plantas remonta a civilizações antigas, sendo evidenciado por registros escritos que documentam a utilização de fontes vegetais no tratamento de várias doenças. As plantas têm desempenhado um papel significativo na medicina tradicional e continuam a ser exploradas como fontes potenciais de compostos medicinais. (COWAN, 1999).

A longa tradição do uso de plantas na medicina também tem sido aproveitada

pela indústria farmacêutica moderna, que utiliza diversos insumos vegetais para a produção de medicamentos. Por exemplo, a morfina é obtida da planta *Papaver somniferum* e é amplamente utilizada como analgésico. A digoxina, derivada de *Digitalis lanata*, é prescrita para o tratamento de condições como insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas. Além disso, a galantamina, extraída da planta espécie *Galanthus nivalis*, é empregada no tratamento da doença de Alzheimer. Esses exemplos destacam a importância das plantas como fonte de compostos medicinais e a continuidade do seu uso na fabricação de medicamentos modernos.(BARREIRO, 2009)

Alguns produtos fitoterápicos foram disponibilizados para o tratamento de problemas gastrointestinais e adicionados a Farmacopeia, como por exemplo, o *Peumus boldus* - Boldo, Cardomarin - *Silybum marianum* (L.) Gaertner, Espinheira santa - *Maytenus ilicifolia*, entre outros. (FARMACOPÉIA, 2022)

*Peumus boldus*, conhecido como boldo ou boldo-do-chile, é um arbusto ou árvore pequena, cujas folhas são curtamente pecioladas, inteiras, grossas, coriáceas, quebradiças, elípticas, oval-elípticas (Figura 1).

**Figura 1** - Folhas de *Peumus boldus* Molina



Fonte: Horto Florestal UFSC, 2022

Os alcaloides são os componentes químicos considerados responsáveis pelas propriedades farmacológicas do boldo. Dentre eles, a boldina é o principal alcaloide encontrado nas folhas e na casca da árvore do boldo chileno. Essa substância foi o

primeiro alcaloide isolado na espécie, porém, ao longo do tempo, outros alcaloides também foram identificados, como a isoboldina, isocoridina, norisocoridina, isocoridina N-óxido, nmetilaurotetanina, laurotetanina, laurólitsina e reticulina. Esses alcaloides conferem ao boldo suas características farmacológicas distintas.(SPEISKY; CASSELS,1994).

Jiménez *et al* (2000) realizaram alguns experimentos *in vitro* e *in vivo* a fim de conhecer melhor a farmacocinética da boldina. Eles descreveram que tanto após administração oral quanto intravenosa, a concentração plasmática de boldina decai rapidamente, indicando aparentemente uma cinética de primeira ordem. Quando administrada por via oral, a boldina foi rapidamente absorvida (30 min) e concentrada preferencialmente no fígado, sendo encontradas concentrações substancialmente menores no coração e no cérebro.

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* investigaram os efeitos da boldina e revelaram sua forte atividade antioxidante. Essa propriedade permite a prevenção de diversos resultados associados ao estresse oxidativo, como hepatotoxicidade, inflamação, proliferação de células tumorais e aterosclerose. Além disso, a atividade colerética da boldina tem sido reconhecida em estudos anteriores que exploraram os extratos de boldo, sendo uma das principais aplicações desse composto. (O'BRIEN; CARRASCO-POZO; SPEISKY, 2006)

## 2 OBJETIVOS

### 2.1.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre *Peumus boldus* Molina e seus constituintes químicos majoritários, e relacionando suas propriedades farmacológicas ao tratamento de problemas gastrointestinais.

### 2.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Buscar informações sobre as principais atividades gastrointestinais da boldina presente em *Peumus boldus*, descrevendo sua possível ação farmacológica *in vitro* e *in vivo*.
- Avaliar os ensaios clínicos realizados com *P. boldus*.
- Descrever as formas de tratamento comumente usadas para dispepsia e distúrbios gastrointestinais.

### 3 JUSTIFICATIVA

Atualmente, o uso de plantas como recurso terapêutico continua sendo adotado por uma parcela significativa da população brasileira e por mais de dois terços da população global (Newall, 2002). Dados da literatura indicam que o consumo de plantas medicinais tem aumentado, seja por incentivo de políticas governamentais ou influência das mídias sociais, muitas vezes relacionado a objetivos estéticos, como a busca pelo emagrecimento. (GAMBOA-GÓMEZ, 2015; DIAS, 2018; LIMA CAVALCANTE; REIS, 2018; ZAGO; MOURA, 2018).

No contexto brasileiro, o país se destaca como um importante produtor de matéria-prima vegetal, e existem leis específicas que atribuem um papel especial às plantas medicinais dentro do sistema de saúde. De acordo com a definição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2016), as plantas medicinais são aquelas capazes de aliviar ou curar doenças em uma população ou comunidade. No entanto, para fazer uso adequado dessas plantas, é necessário conhecer suas características, saber onde e como coletá-las e como prepará-las, uma vez que, em geral, as espécies medicinais são utilizadas na forma de chás e infusões. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC nº 10) da ANVISA estabeleceu uma lista de espécies medicinais de uso tradicional e com eficácia cientificamente comprovada, fornecendo informações sobre as formas corretas de uso e suas contraindicações. (ANVISA, 2010).

Segundo Arnous (2005) e Macedo (2007), três plantas estão entre as espécies mais referidas no uso popular no Brasil: *Peumus boldus* Molina, *Melissa officinalis* e *Menta piperita*.

*Peumus boldus* Molina é nativo do Chile central, é predominante em muitas áreas da região de clima mediterrâneo (GAJARDO, 1995). Essa espécie desenvolveu mecanismos fisiológicos adaptativos que lhe permitem resistir à seca, altas temperaturas e intensa radiação solar. Além disso, possui a capacidade de regenerar-se a partir das raízes mesmo após corte ou queimada, o que o torna adequado para colonizar áreas afetadas pela desertificação. (CABRERA, 2002).

O boldo-do-chile (*P. boldus*) é uma planta amplamente utilizada no tratamento de distúrbios hepáticos e gastrointestinais devido às suas propriedades coléricas e colagogas, que estimulam a produção e secreção da bile no intestino. Além disso, possui propriedades antissépticas e diuréticas, principalmente devido à presença da

substância boldina (RUIZ *et al.*, 2008; ANVISA, 2003). Essas propriedades levaram à inclusão do boldo-do-chile na Farmacopeia Europeia e à sua avaliação pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (MATOS, 1998). No Brasil, o boldo-do-chile também está presente na Farmacopeia Brasileira de plantas medicinais. Além do uso para distúrbios digestivos e biliares, o boldo-do-chile também é tradicionalmente utilizado no tratamento de dor de ouvido, dor de cabeça, reumatismo e congestão nasal (SPEISKY; CASSELS, 1994).

#### 4 METODOLOGIA

Como metodologia será realizada uma revisão da literatura, abordando o conteúdo em estudos científicos com o apoio de bases de dados como *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *Elsevier's Scopus* (SCOPUS). Para buscar as informações foram utilizadas as palavras-chaves "*Peumus boldus*", "boldine" e "dyspepsia". Além disso, eventualmente, serão utilizados livros didáticos para a pesquisa do trabalho.

Ao pesquisar a palavra "dyspepsia" foram encontrados 11.906 resultados no PubMed, 199 no Scielo e 33.367 no Scopus a partir do ano 1994, e dentre eles foram selecionadas apenas artigos que falassem sobre dispepsia funcional. A pesquisa de "*Peumus boldus*" teve 106 resultados no PubMed, 40 no Scielo e 335 no Scopus a partir do ano de 1994. E a palavra "boldine" teve 191 resultados no PubMed, 6 no Scielo e 408 no Scopus a partir do ano de 1994.

As referências a respeito das interações medicamentosas e efeitos adversos, foram obtidas através de artigos pesquisados nas mesmas plataformas descritas anteriormente e as bulas dos fitoterápicos através do Bulário eletrônico da ANVISA.

Os critérios de inclusão dos artigos serão baseados no conteúdo disponível nos últimos 30 anos e com característica científica pertinente para agregar conhecimentos sobre o tema.

## 5 REVISÃO

### 5.1 DISPEPSIA E PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS

O diagnóstico de problemas gastrointestinais, pode ser complicado devido à semelhança dos sintomas entre muitas condições. Em resposta a isso, equipes de profissionais do Rome Foundation (uma organização independente sem fins lucrativos), formadas por investigadores clínicos e médicos especializados em distúrbios gastrointestinais funcionais (FGIDs), elaboraram critérios diagnósticos para essas condições, a serem utilizados por outros médicos e pesquisadores (não pelos pacientes). O objetivo desses critérios é alcançar o maior nível possível de sensibilidade e especificidade. Para atingir essa meta, eles desenvolveram algoritmos de diagnóstico complexos e combinaram requisitos para avaliações laboratoriais com critérios sintomáticos.

A Rome Foundation criou um *Questionnaire Development Committee (QDC)* composta por indivíduos com experiência em desenvolvimento de testes para criar um formulário que incorpore os critérios diagnósticos de Rome. Isso se deve à necessidade de um questionário que traduza os critérios diagnósticos em questões compreensíveis para a maioria dos pacientes, permitindo uma avaliação diagnóstica padronizada dos indivíduos. Essas perguntas podem ser usadas como critérios de inclusão em ensaios clínicos, definições de caso em pesquisas epidemiológicas ou para triagem clínica. O processo de desenvolvimento e validação do Questionário de Diagnóstico Rome IV para Adultos consistiu em cinco etapas diferentes do projeto. (PALSSON; WHITEHEAD; VAN TILBURG; CHANG; CHEY; CROWELL; KEEFER; LEMBO; PARKMAN; RAO, 2016)

O diagnóstico da dispepsia é baseado na história do paciente, apresentação clínica e exclusão de outras doenças orgânicas do trato gastrointestinal que possam manifestar sintomas dispépticos. A dispepsia é um distúrbio caracterizado por sintomas dispépticos localizados no epigástrico e relacionados à digestão dos alimentos na parte inicial do sistema digestivo (Tabela 1). Na dispepsia funcional, ao contrário da dispepsia orgânica, não há uma doença subjacente que cause os sintomas dispépticos. Diversos fatores, como alterações na função imunológica e na mucosa, dismotilidade gástrica, composição diferente da microbiota gastrointestinal e processamento alterado pelo

sistema nervoso central, são considerados responsáveis pelo surgimento do distúrbio. (MEDIC, 2021).

**Tabela 1:** Prevalência populacional dos distúrbios gastrointestinais funcionais de Rome IV na pesquisa geral da população de três países (EUA, Canadá, Reino Unido)

Diagnóstico	n°	Prevalência%	Especificidade%
Síndrome do desconforto pós-prandial	454	7.7	94,2 (93,5–94,9)
Azia	107	1.8	99,0 (98,7–99,3)
Náuseas e vômitos	80	1.3	99,0 (98,8–99,3)
Distúrbio intestinal funcional não especificado	752	12.7	88,4 (87,9–89,3)
Inchaço/distensão funcional	51	0,9	99,3 (99,1–99,6)
Arrotos excessivos	50	0,8	99,6 (99,4–99,8)

Fonte: Adaptado de Paulson *et al*, 2016

A dispepsia pode estar associada a uma variedade de causas, como medicamentos, infecções e várias doenças, tanto sistêmicas quanto loco-regionais. (ENCK; AZPIROZ; BOECKXSTAENS; ELSENBRUCH; FEINLE-BISSET; HOLTMANN; LACKNER; RONKAINEN; SCHEMANN; STENGEL, 2017) No entanto, os sintomas não são um bom indicador para diferenciar entre a dispepsia orgânica, que pode ser causada por úlcera péptica, doença do refluxo gastroesofágico, câncer gástrico e esofágico, distúrbios pancreáticos e biliares, intolerância a alimentos ou medicamentos, e outras doenças infecciosas ou sistêmicas, e a dispepsia funcional (DF). (HAMMER, 2004)

Na DF, os fatores patogénéticos incluem predisposição genética, infecção por *H. pylori* ou outros organismos, inflamação e fatores psicossociais. Para fazer um diagnóstico preciso de DF, é necessário excluir uma doença estrutural (presente na endoscopia do trato digestivo superior) que seja capaz de explicar os sintomas, de acordo com os critérios do Rome IV. (PALSSON; WHITEHEAD; VAN TILBURG; CHANG; CHEY; CROWELL; KEEFER; LEMBO; PARKMAN; RAO, 2016)

No último consenso de Maastricht e Kyoto, a infecção por *H. pylori* é considerada uma causa de dispepsia, denominada dispepsia associada a *H. pylori*, e deve ser incluída no diagnóstico diferencial. É importante ressaltar que, embora os sintomas dispépticos possam ser causados por várias etiologias, a maioria dos pacientes com dispepsia, após uma investigação minuciosa, será diagnosticada com dispepsia funcional (DF). (MALFERTHEINER; MEGRAUD; A OMORAIN; GISBERT; KUIPERS; AXON; BAZZOLI; A GASBARRINI; ATHERTON; GRAHAM, 2016; SUGANO; TACK; KUIPERS; GRAHAM; EL-OMAR; MIURA; HARUMA; ASAKA; UEMURA; MALFERTHEINER, 2015; SAYUK; GYAWALI, 2020)

## **5.2 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS**

As terapias gastrointestinais comumente utilizadas, incluindo antieméticos, agentes moduladores da motilidade e medicamentos para distúrbios relacionados à acidez, são prescritas em vários ambulatórios, departamentos de emergência e unidades de terapia intensiva, além da venda livre em farmácias. Embora, como um grupo, essas terapias sejam geralmente consideradas seguras em todas as faixas etárias e muitas estejam disponíveis como preparações sem receita médica, ocasionalmente podem ocorrer complicações cardiovasculares e neurológicas. (PARIKH; HOWDEN, 2010)

### **5.2.1 Inibidores da bomba de prótons (omeprazol e pantoprazol)**

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são amplamente utilizados como agentes terapêuticos para suprimir a produção de ácido gástrico no estômago. Inicialmente, esses medicamentos foram desenvolvidos e demonstraram sucesso no tratamento de condições como doença do refluxo gastroesofágico e úlceras pépticas. No entanto, ao longo do tempo, sua utilização se expandiu para abranger o tratamento de sintomas dispépticos e de pessoas com distúrbios digestivos funcionais. (CAMILLERI; STANGHELLINI, 2013)

Os IBPs têm sido considerados como a primeira opção de tratamento para pessoas com distúrbios funcionais após a erradicação da infecção por *H. pylori* (em

pacientes com resultado positivo para a mesma). No entanto, a eficácia real dos IBPs no tratamento dessas condições tem sido motivo de controvérsia. Estudos baseados em ensaios clínicos randomizados sugerem que os benefícios dos IBPs no alívio dos sintomas podem estar limitados a indivíduos que apresentam sintomas de refluxo ácido coexistentes. (LACY; WEISER; KENNEDY; CROWELL; TALLEY, 2013)

Em uma meta-análise conduzida por Moayyedi *et al.* (2011), foram avaliados 10 ensaios clínicos randomizados (RCTs) envolvendo 3.347 participantes para investigar a eficácia dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) em comparação com o placebo. A análise revelou que a terapia com IBP apresentou uma resposta média de 34%, em comparação com 25% no grupo do placebo. Houve um benefício estatisticamente significativo dos IBPs em relação ao placebo. Vale ressaltar que a redução relativa do risco foi menor em comparação com os bloqueadores H<sub>2</sub> (13% versus 23%), possivelmente devido a critérios de inclusão mais rigorosos e uma melhor seleção dos participantes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Não foi observado impacto significativo ao aumentar a dose dos IBPs. Quando considerado o subgrupo de dispepsia funcional (DF) usando as definições anteriores de Rome, os resultados indicaram uma tendência de maior eficácia dos IBPs no grupo com refluxo sobreposto, menor eficácia no grupo com dor epigástrica e nenhuma diferença estatisticamente significativa no grupo com dismotilidade. (MOAYYEDI; SHELLY; DEEKS; DELANEY; INNES; FORMAN, 2011; MOAYYEDI; DELANEY; VAKIL; FORMAN; TALLEY, 2004)

No entanto, é importante ter em mente que, embora os IBPs sejam considerados relativamente seguros em períodos curtos, também existem efeitos colaterais associados ao seu uso. Alguns desses efeitos colaterais incluem diarreia e dor abdominal. Além disso, o uso prolongado de IBPs pode levar ao aumento do risco de certas infecções, como a infecção por *Clostridium difficile*, o que pode ser preocupante. Em cursos mais longos de tratamento com IBPs, a hipocloridria induzida por esses medicamentos pode interferir na absorção de vitaminas, como a vitamina B<sub>12</sub>, além de certos medicamentos e íons, como cálcio e ferro. No entanto, a maioria das recomendações médicas atualmente desencoraja a avaliação rotineira desses íons em pacientes em uso de IBPs, a menos que haja sintomas ou condições específicas que justifiquem essa avaliação. (PINTO-SANCHEZ; YUAN; HASSAN; BERCIK; MOAYYEDI, 2017; MASUY; VAN OUDENHOVE; TACK, 2019)

Portanto, embora os IBPs sejam prescritos e tenham se mostrado eficazes em certas situações clínicas, seu verdadeiro impacto no tratamento de sintomas dispépticos e distúrbios digestivos funcionais ainda é investigado.

### **5.2.2 Bloqueadores de H2 (ranitidina e cimetidina)**

Estudos têm demonstrado uma associação entre a presença de histamina e de mastócitos na DF. Diante disso, as terapias anti-histamínicas têm sido consideradas como uma opção promissora. Entre essas terapias, destacam-se os antagonistas dos receptores de histamina-2 (H2RA). Os H2RAs atuam inibindo os receptores de histamina H2 nas células parietais, reduzindo assim a produção de ácido gástrico. Uma meta-análise Cochrane *et al.* de 2006 que incluiu ensaios controlados randomizados demonstrou um benefício do uso de H2RAs na DF em comparação com o placebo, com um Número Necessário para Tratar (NNT) de 7. No entanto, é importante ressaltar que a definição de DF utilizada nos estudos nem sempre foi consistente, incluindo pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). (BYTZER, 2002)

O antagonismo do receptor H1 foi estudado na hipersensibilidade visceral na síndrome do intestino irritável sugerindo ser eficaz em crianças com DF. (FRIESEN; SANDRIDGE; ANDRE; ROBERTS; ABDEL-RAHMAN, 2006; WAUTERS; TALLEY; WALKER; TACK; VANUYTSEL, 2019). Na Austrália, uma combinação de bloqueadores dos receptores de histamina-1 e histamina-2 foi utilizada em uma série de casos, quatorze pacientes com DF receberam ranitidina 150-300 mg duas vezes ao dia e loratadina 10-20 mg uma vez ao dia, durante 1-24 meses (mediana de 4 meses). O tratamento resultou em melhora dos sintomas, sendo que os pacientes que responderam apresentaram contagens basais de eosinófilos duodenais significativamente mais elevadas do que os não responsivos. (POTTER; GOODSALL; WALKER; TALLEY, 2019).

Outra meta-análise incluindo 12 estudos randomizados controlados por placebo e que avaliaram a eficácia da H2RA na DF, relatou que em um total de 2.183 pacientes uma média de 54% dos participantes teve uma melhora na dispepsia com a terapia H2RA em comparação com 40% no placebo grupo. No geral, houve um benefício estatisticamente significativo dos H2RAs em relação ao placebo em termos de melhora da dispepsia.

Embora os bloqueadores H2 pareçam ser eficazes na DF, muitos desses estudos provavelmente incluíram pacientes com DRGE sob uma interpretação ampla de DF, o que pode ser responsável por grande parte do benefício. (MOAYYEDI; SHELLY; DEEKS; DELANEY; INNES; FORMAN, 2011)

Cabe salientar, porém, que o uso de H2RAs pode estar associado a algumas reações adversas, tais como diarreia, dor de cabeça e, no caso específico da cimetidina, um efeito antiandrogênico leve. Além disso, o desenvolvimento de taquifilaxia, ou seja, a diminuição da eficácia da classe de medicamentos com o uso contínuo, também pode ser um problema a ser considerado. (MASUY; VAN OUDENHOVE; TACK, 2019)

### **5.2.3 Antagonistas dos receptores 5-HT3 (ondansetrona, dolasetrona e granisetrona)**

Os antagonistas de serotonina têm a capacidade de bloquear seletivamente os receptores 5-HT3 pré-sinápticos localizados no nervo vago e na área posterior. Ao fazer isso, eles interrompem os sinais transmitidos pelos aferentes do nervo vago, agindo como antieméticos ao inibir a estimulação periférica (GUPTA; WALTON; KATARIA, 2021). Esses medicamentos são amplamente utilizados para suprimir náuseas e vômitos decorrentes de diferentes causas, como tratamentos de quimioterapia e radioterapia no combate ao câncer, além de problemas relacionados à dispepsia e distúrbios gastrointestinais. Entre os antagonistas do receptor 5-HT3 mais comumente utilizados estão a granisetrona (por via oral, intravenosa, subcutânea ou transdérmica), ondansetrona (por via oral ou intravenosa), palonosetrona (por via intravenosa) e dolasetrona. (SMITH; SMITH; CUNNINGHAM; DAVIS, 2019)

É importante mencionar que esses medicamentos têm diferentes formas de metabolização, sendo que a maioria deles, com exceção da granisetrona, passa pelo sistema enzimático CYP 2D6. Isso significa que a eficácia desses medicamentos pode variar de acordo com as diferenças genéticas no genótipo do CYP 2D6 entre os indivíduos. Pessoas com fenótipo de metabolizador ultra extensivo (UEM) para CYP 2D6 apresentam uma taxa mais rápida de degradação desses medicamentos em doses padrão, o que pode resultar em uma diminuição da eficácia. Portanto, ao prescrever esses antagonistas do receptor 5-HT3, é importante levar em consideração

as diferenças individuais no metabolismo para garantir a dosagem adequada e alcançar os melhores resultados terapêuticos. (CANDIOTTI; BIRNBACH; LUBARSKY; NHUCH; KAMAT; KOCH; NIKOLOFF; WU; ANDREWS, 2005)

#### **5.2.4 Antiácidos (bicarbonato de sódio e hidróxido de alumínio)**

As formulações à base de alginato possuem um mecanismo de ação único e não sistêmico, que difere dos antiácidos, IBPs e antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina. (MANDEL; DAGGY; BRODIE; JACOBY, 2000) Quando entram em contato com o ácido gástrico, o alginato forma rapidamente uma "jangada" de gel de pH quase neutro, criando uma barreira protetora acima do conteúdo ácido do estômago. Essa barreira de alginato protege a mucosa esofágica, limitando o refluxo gástrico para o esôfago. (WASHINGTON; STEELE; JACKSON; WASHINGTON; BUSH, 1998; DETTMAR; SYKES; LITTLE; BRYAN, 2006) Estudos demonstraram que as formulações à base de alginato agem mais rapidamente do que os IBPs e antagonistas H<sub>2</sub>, e proporcionam um alívio mais duradouro dos sintomas em comparação com os antiácidos convencionais.

Essas formulações à base de alginato têm se mostrado eficazes no alívio dos sintomas gastrointestinais superiores, tanto como monoterapia quanto em combinação com outros tratamentos. Em um estudo comparativo, a suspensão de Gaviscon, uma formulação que combina alginato de sódio e bicarbonato de sódio, não foi inferior ao omeprazol na obtenção de um período de 24 horas sem azia em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) moderada. Esses resultados indicam que as formulações à base de alginato podem ser consideradas como uma opção terapêutica alternativa ou complementar para pacientes com DRGE, incluindo aqueles com esofagite erosiva não relacionada a refluxo (NERD). (HAMPSON; JOLLIFFE; BAKHTYARI; TAYLOR; SYKES; JOHNSTONE; DETTMAR, 2009)

Atualmente, existem diversas formulações à base de alginato disponíveis no mercado, que variam em concentração de alginato, bicarbonato de sódio e outros componentes antiácidos. Essas formulações apresentam diferentes forças de barreira de alginato e propriedades de neutralização do ácido. (POUCHAIN; BIGARD; LIARD; CHILDS; DECAUDIN; MCVEY, 2012)

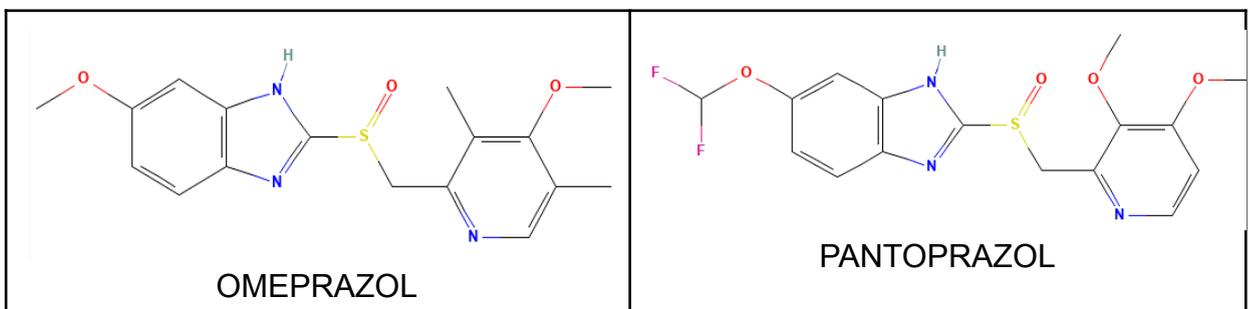
### 5.2.5 Procinéticos (bromoprida e metoclopramida)

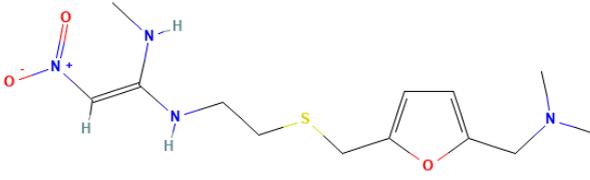
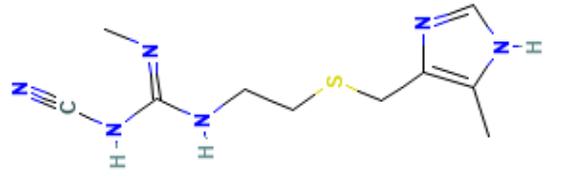
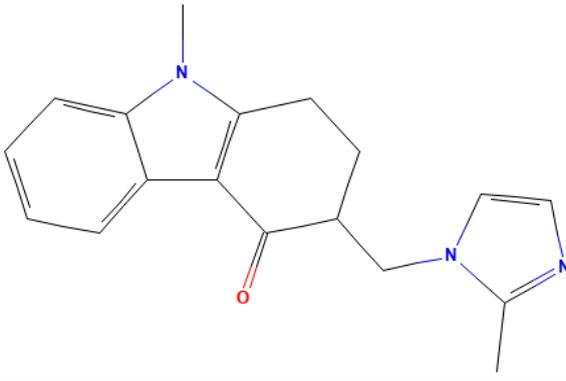
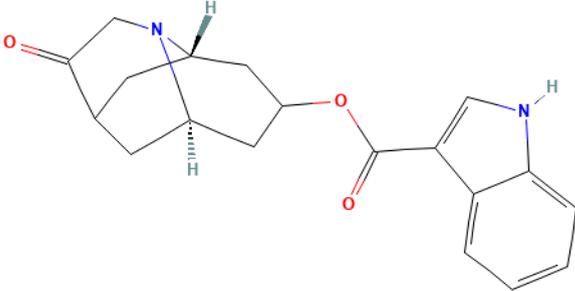
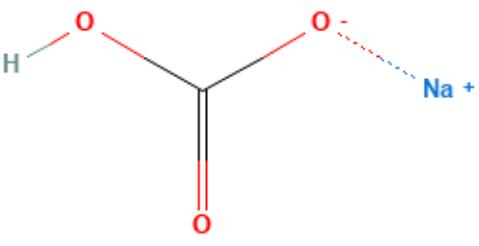
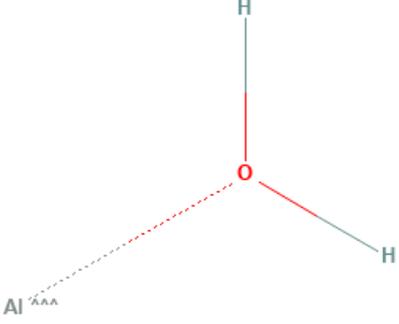
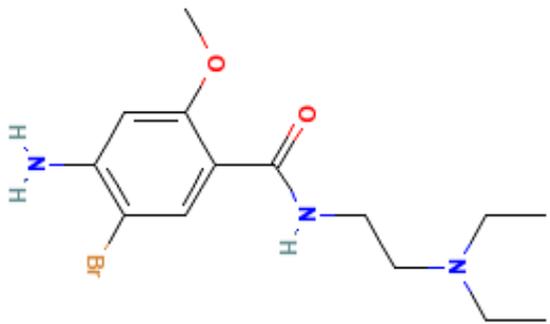
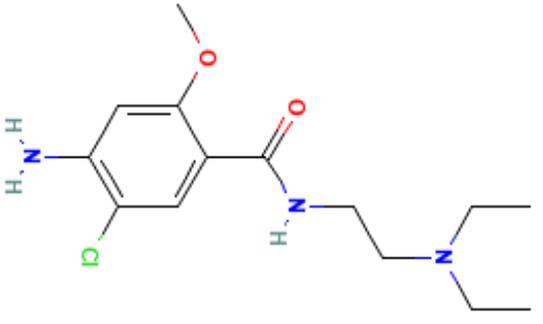
Em 2019, uma meta-análise mostrou que pacientes com DF tratados com procinéticos apresentaram uma redução estatisticamente significativa nos sintomas globais em comparação com o placebo. No entanto, a heterogeneidade entre as classes farmacológicas e estudos mais antigos pode limitar a generalização. (PITTAYANON; YUAN; BOLLEGALA; KHANNA; LACY; ANDREWS; LEONTIADIS; MOAYYEDI, 2019; VANDENBERGHE; SCHOL; HOUTE; MASUY; CARBONE; TACK, 2020)

A maioria dos medicamentos pró-cinéticos atua como antagonistas do receptor de dopamina 2 (D2), agonistas do receptor 5-hidroxitriptamina 4 (HT4) ou agonistas da motilina. Recentemente, a via da acetilcolina também tem sido alvo de modulação. Alguns dos antagonistas de receptores D2 mais conhecidos incluem domperidona, metoclopramida, levosulpirida, cleboprida e itoprida. (MASUY; VAN OUDENHOVE; TACK, 2019)

A metoclopramida é um antagonista do receptor D2 e um agonista 5-HT4/antagonista do receptor 5-HT3. No entanto, ela pode atravessar a barreira hematoencefálica e causar sintomas extrapiramidais em 1-6% dos pacientes, além de hiperprolactinemia. Estudos sugerem uma dosagem de 10 mg três a quatro vezes ao dia e não recomendam seu uso por mais de 12 semanas. (AL-SAFFAR; LENNERNÄS; HELLSTRÖM, 2019)

**Quadro 1** - Estrutura química dos fármacos utilizados no tratamento de Dispepsia



 <p>RANITIDINA</p>	 <p>CIMETIDINA</p>
 <p>ONDANSETRONA</p>	 <p>DOLASETRONA</p>
 <p>BICARBONATO DE SÓDIO</p>	 <p>HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO</p>
 <p>BROMOPRIDA</p>	 <p>METOCLOPRAMIDA</p>

### 5.3 *Peumus boldus* Molina

*Peumus boldus*, apresenta folhas cujas face adaxial (figura 2) é áspera, com muitas protuberâncias, onde estão localizados tricomas simples, bifurcados ou estrelados, enquanto a face abaxial (figura 3 e 4) é quase lisa, com poucas protuberâncias, com tricomas entre as nervuras, sendo essas visivelmente salientes. A folha mostra ainda pontos translúcidos, formados por glândulas oleíferas, responsáveis por seu odor aromático. A nervação é descrita como do tipo reticulada por Youngken (1943 e 1951), e como do tipo pinada na Farmacopéia Portuguesa. (BRUN, 1936; FARMACOPEIA, 2002). Secções transversais das folhas revelam uma epiderme superior de células alongadas tangencialmente, com cutícula externa grossa, mais ou menos ondulada, paredes grossas e proeminências onde ficam inseridos grupos de tricomas unicelulares com paredes grossas, tricomas bifurcados ou estrelados (FARMACOPEIA, 2016).

A hipoderme é composta geralmente por duas ou três camadas de células. O parênquima paliádico é formado por duas camadas de células colunares contendo cloroplastídios e células secretoras. O parênquima esponjoso é formado de pequenas células irregularmente arredondadas ou alongadas e grandes espaços intercelulares, onde se observam cistólitos. A epiderme inferior é formada por uma camada de células claramente alongadas tangencialmente, apresentando tricomas unicelulares e estrelados. O estômato é anomocítico estreito, rodeado de até sete células paraestatais. (BISSET, 1994; FARMACOPÉIA, 1996).

**Figura 2** - Face adaxial da folha de *Peumus boldus* Molina



Fonte: FÉLIX, 2023

**Figuras 3 e 4-** Face abaxial da folha de *Peumus boldus* Molina



Fonte: FÉLIX, 2023

Na composição química das folhas são mencionadas a presença de óleos essenciais que possuem composição lipofílica, e cujos constituintes mais frequentes são os monoterpenos. (CASTRO, 2016). Pesquisas e ensaios têm usado este óleo essencial para inibição do crescimento *in vitro* para cepas de *Candida albicans*, visto que a sensibilidade das cepas de leveduras frente aos óleos essenciais de *P. boldus* apresentou-se diferenciada. (FARIAS; LIMA, 2000; BELÉM, 2002; ARAUJO, 2004).

Os alcaloides das folhas de boldo têm sido estudados há décadas, pois são eles os responsáveis pela ação farmacológica. A boldina é o principal alcaloide da folha e da casca da árvore do boldo chileno. (O'BRIEN, 2006)

### 5.3.1 Boldina

Quimicamente conhecida como (S)-2,9-Dihidroxi-1,10-dimetoxi-aporfina (figura 5), a boldina representa de 12 a 19% do conteúdo total de alcaloides (VAN HULLE, 1983), embora trabalhos na literatura apresentam dados divergentes quanto a esse teor, principalmente pela possível época de colheita, bem como localização da plantação. Quezada *et al.* (2006) estimaram o conteúdo de boldina nas folhas de boldo em 14%, valor que é semelhante ao relatado anteriormente por Gotteland (1995), que era de 12%. Também há descrição a respeito da casca de boldo, que contém concentrações altas de boldina, com rendimentos de até 6% com base no peso seco. (URZÚA, 1983)



Entretanto, constatou-se que a administração oral de boldina nas diferentes doses utilizadas foi capaz de reverter a depleção de glutathiona induzida pelo BDL, bem como restaurar a capacidade antioxidante do tecido. Adicionalmente, o tratamento com boldina resultou em uma acentuada atenuação das alterações histopatológicas e da deposição de colágeno observadas nos animais com BDL. Esses efeitos benéficos da boldina na colestase/cirrose podem estar associados às suas propriedades antifibróticas, as quais são mediadas por meio de atividades antioxidantes. (HEIDARI; MOEZI; ASADI; OMMATI; AZARPIRA, 2017)

Payday (2014) avaliou o efeito da boldina por um período de 14 dias no crescimento tumoral em ratos Sprague-Dawley implantados com adenocarcinoma de mama. Os grupos tratados com boldina (50 mg/kg/dia e 100 mg/kg/dia) apresentaram redução significativa do tamanho do tumor em comparação com os grupos controle e veículo, indicando o potencial valor citotóxico da boldina *in vivo*.

Em outro trabalho, Mishra (2019) realizou ensaios em camundongos frente a úlcera gástrica e observou que a boldina apresentou efeito gastroprotetor mediado por grupos sulfidril não proteicos, além de apresentar redução do estresse oxidativo, nas doses de 10 e 100 mg/kg. Adicionalmente, a boldina foi capaz de prevenir danos gástricos induzidos pelo etanol, visto que os cortes histológicos mostraram que os animais tratados com boldina apresentaram uma redução na ruptura da arquitetura gástrica, na perda de células epiteliais e no sangramento induzidos pelo etanol. (MISHRA, 2019).

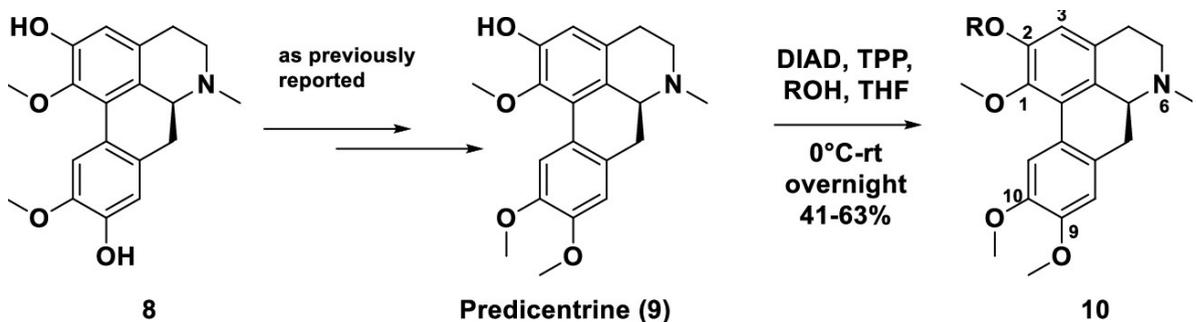
Os alcaloides aporfínicos têm sido estudados devido à sua afinidade por receptores de serotonina (5-HTRs), com interesse especial nos aporfínicos como ligantes dos receptores 5-HT<sub>2R</sub>. (RODRIGUES-JUNIOR; PONTES; ALBUQUERQUE; CARLIN; PERECIM; RAMINELLI; VETTORE, 2019) Em particular, os alcaloides aporfínicos 1,2,9,10-tetraoxigenados demonstraram boa afinidade para os receptores 5-HTRs. (ROSENZWEIG-LIPSON; COMERY; MARQUIS; GROSS; DUNLOP, 2012).

Estudos realizados por Ye *et al.* em 2013 buscaram compreender os efeitos da modificação estrutural do modelo de aporfina 1,2,9,10-tetraoxigenada na afinidade, seletividade e atividade nos subtipos dos receptores 5-HT<sub>2R</sub>.

A boldina foi utilizada como matéria-prima semi-sintética na preparação de análogos C-2-alcoxilados de (+)-pré-dicentrina, por meio da metilação de Mitsunobu. Esse processo resultou na obtenção de uma mistura de boldinas metiladas

correspondentes. Em seguida, um intermediário foi submetido à alquilação de Mitsunobu utilizando vários álcoois para produzir os análogos correspondentes de pré-dicentrina 2-O-alkilados de 10a a 10n. O composto 10n, que possui um grupo benziloxi em C-2, foi identificado como um novo ligante seletivo para o receptor 5-HT<sub>2C</sub>, apresentando forte afinidade e moderada seletividade, atuando como um antagonista nos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. (Figura 6)

**Figura 6** - Esquema Síntese 2- O -Alquilados ( 10a – 10n ) a partir da Boldina



Fonte: NAMBALLA; MADAPA; SIGALAPALLI; HARDING, 2022

Esses estudos destacam a importância dos alcaloides aporfínicos, como a boldina, na busca por ligantes seletivos e com potencial terapêutico para os receptores de serotonina, particularmente os subtipos 5-HT<sub>2R</sub>. (NAMBALLA; MADAPA; SIGALAPALLI; HARDING, 2022)

O fígado é o local onde a boldina se acumula após a ingestão e onde também sofre reações de transformação. Um trabalho realizado por Silva *et al.* (2023) usando fígado de ratos alimentados com boldina (50, 100 e 200  $\mu$ M) revelou que a boldina é capaz de modificar diversas vias metabólicas ligadas ao metabolismo de carboidratos no fígado perfundido. Os principais achados foram aumento da glicólise a partir do glicogênio hepático, inibição substancial da gliconeogênese a partir de vários substratos e inibição da frutólise. Todos esses efeitos não foram associados a modificações significativas no conteúdo de ATP hepático nem houve respiração mitocondrial prejudicada. Além disso, a boldina diminuiu a produção de ROS em mitocôndrias hepáticas isoladas. As modificações nos fluxos metabólicos resultam de múltiplas ações. Em conjunto, esses efeitos confirmam o papel benéfico da boldina como modulador da homeostase da glicose e como um potente antioxidante no fígado.

(SILVA; SOUZA; PATEIS; AMES-SIBIN; SILVA; BRACHT; COMAR; PERALTA; BRACHT; SÁ-NAKANISHI, 2023)

A atividade gastroprotetora da boldina foi avaliada por Morimoto *et al.* (2020) Camundongos foram divididos em seis grupos de seis animais cada, sendo: Naive (não recebeu tratamento); Veículo (controle negativo, água mais 1% tween®, 10 ml/kg, po); Carbenoxolone (controle positivo, 200 mg/kg, vo) e Boldina em três dosagens diferentes (1, 10 e 100 mg/k, vo). Uma hora depois, todos os camundongos tratados receberam etanol a 60%/HCl 0,3M (5 ml/kg, vo) para induzir lesões gástricas. Após 1 h da ingestão de etanol, os animais foram eutanasiados, estômagos foram removidos e abertos. O pré-tratamento oral com Boldina a 10 e 100 mg/kg, reduziu as lesões gástricas induzidas por etanol/HCl em 65% e 81%, respectivamente, quando comparado ao grupo tratado com veículo ( $33,9 \pm 7,7 \text{ mm}^2$ ). Cbx (200 mg/kg), o controle positivo do experimento, diminuiu a área ulcerada em 69%. (MORIMOTO, BOEING; MARIANO; SANTOS; TOLENTINO; VARGAS; SOUZA; NESELLO; SILVA, 2020)

Dentre os estudos encontrados sobre a boldina, destaca-se um realizado por Walstab *et al.* em 2014. Nesse estudo, foram investigadas a afinidade e a potência de inibição da boldina em relação aos receptores 5-HT<sub>3</sub> humanos. Para isso, foram utilizados experimentos com receptores humanos recombinantes 5-HT<sub>3A</sub> monoméricos e 5-HT<sub>3AB</sub> heteroméricos em células HEK293. A avaliação da afinidade da boldina foi realizada por meio da ligação de radioligantes, de ensaios de Ca<sup>2+</sup> baseados em luminescência, com fatores de Ki:  $6,38 \pm 0,06$  (0,42) para 5-HT<sub>3A</sub> e  $5,38 \pm 0,05$  (4,14) para 5-HT<sub>3AB</sub> e de ensaios de potencial de membrana com valores de Ki:  $5,26 \pm 0,08$  (5,50) para 5-HT<sub>3A</sub> e  $4,45 \pm 0,20$  (35,50) para 5-HT<sub>3AB</sub>. Além disso, a proteína 5-HT<sub>3</sub> e a expressão de mRNA foram avaliadas em tecido de cólon humano.

Os resultados indicaram que a boldina possui afinidade e potência de inibição dentro da faixa observada para os receptores D1 e D2 da dopamina, receptores 5-HT<sub>2A</sub> e receptores neuronais nACh. (ITURRIAGA-VÁSQUEZ; PÉREZ; SLATER; BERMÓDEZ; CASSELS, 2007) Essa afinidade sugere que a boldina pode interagir com esses receptores de maneira semelhante à sua interação com os receptores 5-HT<sub>3</sub>.

Com relação ao efeito antagonista da boldina sobre o receptor 5-HT<sub>3</sub> e às afinidades demonstradas previamente com os receptores de dopamina e 5-HT<sub>2A</sub>,

extratos de boldo e boldina isolada podem ser eficazes no combate a sintomas de transtornos psiquiátricos, uma vez que todos esses receptores estão envolvidos em

doenças psiquiátricas. Essa suposição é reforçada pela eficácia neuroléptica observada em estudos com camundongos. (WALSTAB; RAPPOLD; NIESLER, 2010)

Além disso, a boldina também demonstrou eficácia potencial no tratamento de distúrbios funcionais gastrointestinais (FGIDs) e no combate a náuseas e vômitos. Nesses casos, os principais alvos são os receptores de dopamina D2 e 5-HT3, e os antagonistas desses receptores, como a metoclopramida, são considerados medicamentos eficazes para neutralizar esses sintomas. (WALSTAB; WOHLFARTH; HOVIUS; SCHMITTECKERT; RÖTH; LASITSCHKA; WINK; BÖNISCH; NIESLER, 2014)

#### **5.4 FITOTERÁPICOS CONTENDO *PEUMUS BOLDUS* DISPONÍVEIS NO MERCADO**

São considerados medicamentos fitoterápicos aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade, que não incluam na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semi sintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como a animal. (ANVISA, 2014)

As drogas vegetais são constituídas de planta medicinal, ou de suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Conforme previsto no Art. 22 do Decreto n o 8.077, de 14 de agosto de 2013, às plantas medicinais sob a forma de droga vegetal, doravante denominadas chás medicinais, serão dispensadas de registro, devendo ser notificadas de acordo com o descrito nesta Resolução na categoria de produto tradicional fitoterápico. Os chás medicinais notificados não podem conter excipientes em suas formulações, sendo constituídos apenas de drogas vegetais.(ANVISA, 2014)

Na análise de matérias-primas, os problemas mais frequentes são adulterações, não uniformidade da composição química e contaminações, decorrentes, em grande parte, da forma de exploração das plantas medicinais (em geral, irracional, com extrativismo desenfreado) e da falta de controle de qualidade. (FARIAS, 1985).

Atualmente, a determinação da boldina é realizada por meio de diversas técnicas analíticas, incluindo espectrofluorimetria, cromatografia gasosa (GC) e, mais recentemente, voltametria, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e cromatografia líquida de ultra pressão acoplada à espectrometria de massas. (CÁMARA; BORNANCINI; CABRERA; ORTEGA; YUDI, 2010; HROCH; MIČUDA; CERMANOVÁ; CHLÁDEK; TOMĚLÍK, 2013)

Um método de HPLC com detecção de UV foi desenvolvido por Pietta *et al* 1988. e recomendado em diversas farmacopeias para o controle de qualidade de várias preparações de boldo. (PIETTA; MAURI; MANERA; CEVA, 1988) No entanto, esses métodos frequentemente envolvem o uso de solventes orgânicos e etapas demoradas de preparação da amostra.

Visando superar essas limitações, na Argentina, Peralta *et al.* (2017) desenvolveram um novo método para determinar o teor de boldina em fitoterápicos. O estudo foi realizado com diferentes formas farmacêuticas disponíveis no mercado argentino, utilizando um método simples de espectrofluorimetria em fluxo em meio ácido. Os resultados obtidos foram positivos e estavam dentro dos limites estabelecidos pela farmacopeia argentina. Além disso, essa metodologia representa uma alternativa ecologicamente correta devido ao menor consumo de reagentes e à ausência de aditivos tóxicos. (PERALTA; HENESTROSA; GIL; FERNÁNDEZ; ACOSTA, 2017)

Esses avanços na determinação da boldina por meio de métodos mais eficientes e ambientalmente amigáveis contribuem para o controle de qualidade e a padronização dos fitoterápicos que contêm esse composto.

Ao se tratar de medicamentos fitoterápicos e sua formulação, a ANVISA publicou um documento de Instruções Normativas N° 02 no dia 13 de maio de 2014, que é “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”, nela se encontra as seguintes informações sobre fitoterápicos a base de *Peumus boldus* Molina: Parte usada - folhas; Padronização/marcador - Alcaloides totais expressos em boldina;

Alegação de uso - Colagogo, colerético, dispepsias funcionais e distúrbios gastrointestinais espásticos; Dose diária - 2 a 5 mg alcaloides totais expressos em boldina. (ANVISA, 2014)

Consultando o bulário eletrônico na ANVISA, foram encontrados pelo menos 5 medicamentos fitoterápicos à base de *Peumus boldus*, cujas indicações de uso, de maneira geral, são para distúrbios gastrointestinais leves e hepáticos. (Quadro 2) As formas farmacêuticas variam, desde xaropes e soluções até comprimidos e cápsulas.

**Quadro 2** - Resumo das bulas dos medicamentos fitoterápicos encontrados no bulário eletrônico da ANVISA

PRODUTO	APRESENTAÇÃO	COMPOSIÇÃO	INDICAÇÃO	POSOLOGIA
<b>Biohepaton®</b>	- Solução oral 0,07 mL/mL: Cartucho contendo frasco plástico âmbar com 150 mL. - Solução oral 0,07 mL/mL: Cartucho contendo 60 flaconetes com 10 mL.	Cada mL da solução oral contém: -extrato fluido de folha de <i>Peumus boldus</i> Molina (boldo): 0,07 mL* (padronizado em 0,0651 mg/mL (0,093%) de alcaloides totais expressos em boldina). -excipientes q.s.p 1,0 mL	É indicado para o tratamento de distúrbios digestivos leves, atuando na redução de espasmos gastrointestinais (cólicas).	-150 mL: ingerir 20 a 35 mL da solução duas vezes ao dia, Não exceder a ingestão de 70 mL de solução ao dia. - 10 mL: ingerir de 4 a 7 flaconetes ao dia, Não exceder a ingestão de 7 flaconetes ao dia. A dose diária é de 4,56 mg de alcaloides totais expressos em boldina
<b>GOTAS PRECIOSAS®</b>	-Solução gotas contendo 0,67mL/mL de extrato de <i>Peumus boldus</i> em cartucho com frasco gotejador de plástico opaco de 30mL.	Cada 1mL de solução gotas contém (equivalente a 38 gotas): -Extrato de <i>Peumus boldus</i> :0,67 mL (Padronizado em 0,1% de alcaloides totais expressos em boldina) -Veículo q.s.p. 1 mL	Este produto é indicado para o tratamento de distúrbios digestivos leves, atuando na redução de espasmos gastrintestinais (cólicas).	-Ingerir 50 a 60 gotas (1,3-1,6 mL), de 8 em 8 horas. Diluir o produto em quantidade suficiente de água. A dose diária é de 2,6445 mg a 3,1734 mg de alcaloides totais expressos em boldina. . Limite máximo diário: 281 gotas: 7,4 mL (equivalente a 5mg de alcaloides totais expressos em boldina).
<b>FIGATIL</b>	Cartucho contendo 5 envelopes com 4 drágeas cada. Cada drágea de 440 mg contém	Cada drágea contém: -Extrato hidroetanólico seco (3:1) de folhas de <i>Cynara scolymus</i> L. 41,67 mg, equivalente	Este produto é utilizado como colerético e colagogo, e	Ingerir 2 drágeas 1 a 6 vezes ao dia. A dose em 2 drágeas do produto é de 1,75 mg de derivados

	41,67 mg de extrato hidroetanólico seco (3:1) de folhas de alcachofra e 69,44 mg de extrato hidroetanólico seco (3:1) de folhas de boldo.	a 0,875 mg de derivados cafeoilquínicos expressos em ácido clorogênico/drágea. Extrato hidroetanólico seco (3:1) de folhas de Peumus boldus 69,44 mg , equivalente a 0,125 mg de alcaloides totais expressos em boldina/drágea.	para o tratamento sintomático dos distúrbios gastrointestinais espásticos.	cafeoilquínicos expressos em ácido clorogênico e 0,25 mg de alcaloides totais expressos em boldina. A dose máxima deverá ser de 12 drágeas ao dia, dividida em 6 doses.
<b>EPAPHYTO</b>	Cartucho contendo 2 blisters de alumínio plástico incolor com 15 cápsulas cada. O cartucho contém 30 cápsulas duras.	Cada cápsula dura contém: -Extrato seco de folhas de Peumus boldus Molina 300 mg (padronizado em 0,5 % de alcaloides totais expressos em boldina). Equivalente a 1,5 mg de alcaloides totais expressos em boldina/ cápsula. Excipientes q.s.p 1 cápsula	Este produto é indicado para o tratamento de distúrbios digestivos leves, atuando na redução de espasmos gastrointestinais (cólicas).	Ingerir 01 (uma) cápsula, de 08 em 08 horas. A posologia máxima recomendada é de 03 cápsulas ao dia (equivalente a 4,5 mg de alcaloides totais expressos em boldina).
<b>HEPATILON ®</b>	Solução oral contendo 0,67mL/mL de extrato de Peumus boldus em cartucho com frasco gotejador de plástico opaco de 30mL.	Cada 1mL de solução oral gotas contém (equivalente a 38 gotas): -Extrato de Peumus boldus 0,67 mL (Padronizado em 0,1% de alcaloides totais expressos em boldina) -Veículo q.s.p. 1 mL	Este produto é indicado para o tratamento de distúrbios digestivos leves, atuando na redução de espasmos gastrintestinais (cólicas).	Ingerir 50 a 60 gotas (1,3-1,6 mL), de 8 em 8 horas. Diluir o produto em quantidade suficiente de água. A dose diária é de 2,6445 mg a 3,1734 mg de alcaloides totais expressos em boldina. Limite máximo diário: 281 gotas: 7,4 mL (equivalente a 5mg de alcaloides totais expressos em boldina).

Fonte: (ANVISA, 2023)

## 5.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quanto às interações medicamentosas, Izzo *et al.* (2005) relataram um caso de interação medicamentosa entre o boldo e a varfarina, um anticoagulante. Um paciente em tratamento com varfarina experimentou um aumento do efeito anticoagulante após consumir boldo. Essa interação foi confirmada, pois a ação anticoagulante da varfarina

retornou aos níveis normais quando o consumo de boldo foi interrompido e foi intensificada novamente com a reintrodução do boldo ao paciente. Teoricamente, pode-se esperar um aumento dos efeitos anticoagulantes quando a varfarina é combinada com fitoterápicos contendo cumarina, como é o caso do boldo.

Além disso, devido aos efeitos diuréticos do boldo, teoricamente é possível que possa ocorrer um aumento dos efeitos dos glicosídeos cardíacos devido à depleção de potássio. Essa interação potencial entre o boldo e os glicosídeos cardíacos deve ser considerada. (VOGEL; BOLLING; COSTELLO; GUARNERI; KRUCOFF; LONGHURST; OLSHANSKY; PELLETIER; TRACY; VOGEL, 2005).

Um relato de caso adicional descreve uma potencial interação com o tacrolimus. Um paciente submetido a transplante renal apresentou níveis subterapêuticos de tacrolimus após adicionar cápsulas de boldo 300 mg à sua terapia, tomadas duas vezes ao dia por várias semanas. Após a interrupção do suplemento de boldo, os níveis de tacrolimus voltaram ao normal (CARBAJAL; YISFALEM; PRADHAN; BAUMSTEIN; CHAUDHARI, 2014)

Há também relatos de inibição da agregação plaquetária demonstrada em um estudo in vitro. (O'BRIEN; CARRASCO-POZO; SPEISKY, 2006)

No caso de medicamentos hepatotóxicos, como carbamazepina, diclofenaco e paracetamol, há um consenso de que o fitoterápico pode exacerbar a hepatotoxicidade quando combinado com medicamentos que possuam a mesma ação. (SALVI; HEUSER, 2008).

## **5.6 PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS E SOBREDOSAGEM**

Dentre os efeitos encontrados estão:

### **1- Reações anafiláticas:**

Gielen & Goossens (2001) documentaram um caso de dermatite alérgica ocupacional em um farmacêutico após exposição ao boldo. Além disso, foi relatado um caso de reação anafilática em um homem com histórico de rinoconjuntivite alérgica ao pólen, após ingerir chá de boldo. Após se recuperar completamente, o paciente foi novamente exposto ao chá de boldo (250 mL, via oral), resultando em prurido na faringe e disfonia, que foram prontamente revertidos com administração subcutânea de adrenalina (MONZON; LEZAUN; SAENZ; MARQUINEZ; BERNEDO; URIEL; COLAS;

DUCE, 2004)

## 2- Hepatotoxicidade:

Piscaglia *et al.* (2005) descreveram um caso de hepatotoxicidade atribuída ao consumo de extrato de boldo. Um homem de 82 anos apresentou um aumento nos níveis de transaminases e  $\alpha$ -glutamil transferase após usar um laxante contendo extrato de folhas de boldo. Após interromper o uso do laxante, os níveis de transaminases voltaram ao normal em duas semanas, enquanto o nível de  $\alpha$ -glutamil transferase normalizou-se em seis meses. A correlação entre o extrato de boldo e o efeito observado foi estabelecida, uma vez que o paciente havia usado o laxante por alguns anos e os níveis das enzimas hepáticas só se alteraram quando a fórmula do produto foi modificada, incluindo o extrato de boldo. (PISCAGLIA; LEONI; VENTURI; GRAZIELLA; DONATI; BOLONDI, 2005)

Além deste relato, de acordo com dados coletados entre 2004 e 2013, provenientes de oito centros nos Estados Unidos, na Rede de Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas, constatou-se que 15,5% (130) dos casos foram atribuídos ao uso de ervas e suplementos dietéticos, enquanto 85% (709) dos casos estavam relacionados a medicamentos prescritos. Dos 130 casos de lesões hepáticas ligadas a suplementos, 65% correspondiam a suplementos não destinados a fisiculturistas e ocorreram com maior frequência em indivíduos hispânicos/latinos em comparação com brancos não hispânicos e negros não hispânicos. O transplante de fígado também foi mais comum em casos de toxicidade de suplementos não destinados a fisiculturistas (13%) em comparação com medicamentos convencionais (3%) ( $P < 0,001$ ). De modo geral, a proporção de casos de lesão hepática grave foi significativamente maior para suplementos em relação aos medicamentos convencionais ( $P = 0,02$ ). Dos 217 produtos suplementares implicados em lesões hepáticas, 175 continham ingredientes identificáveis, sendo que o boldo estava presente em 32 (18%) dos produtos como um ingrediente único (NAVARRO; BARNHART; BONKOVSKY; DAVERN; FONTANA; GRANT; REDDY; SEEFF; SERRANO; SHERKER, 2014)

## 3- Outros efeitos:

Em um relato de caso, foi documentado o caso de uma mulher que utilizava uma preparação combinada contendo dente-de-leão e boldo para o tratamento da

obesidade. No entanto, ela desenvolveu um prolongamento do intervalo QT e taquicardia ventricular (AGARWAL; CROOK; PEPPER, 2006)

Outro relato de caso descreve uma menina de 12 anos que procurou atendimento médico com queixas de ataques de pânico acompanhados de alucinações após consumir infusões de folhas de boldo. Foi constatado que ela havia consumido 1,16 mg de boldina todas as noites durante três dias. A partir desse relato foi sugerido que o uso de boldo em crianças seja evitado. (CHABOUSSANT; GAGEZ; GRABER; ZHAO; CHAVANT; PERAULT-POCHAT; GRABER, 2014)

Após um estudo em ratos machos tratados por via oral, durante 90 dias, com o extrato bruto e com boldina apresentaram aumento significativo nos níveis séricos de colesterol e de transaminases e uma redução nos níveis de bilirrubina total, glicose e uréia já a partir do trigésimo dia de ingestão do extrato de boldo. (ALMEIDA; MELO; XAVIER, 2000)

#### 4- Gravidez e Lactação:

Com relação aos efeitos colaterais em grávidas e lactantes, uma avaliação toxicológica do extrato hidroetanólico das folhas de *P. boldus* foi realizada por Almeida *et al.* (2000), com o objetivo de investigar os efeitos colaterais em mulheres grávidas e lactantes. No estudo, ratas prenhas foram tratadas com extrato hidroetanólico de boldo e boldina (800 mg/kg, v.o., dose única). Os resultados mostraram efeitos teratogênicos e abortivos em ambos os grupos tratados.

Outra pesquisa realizada por O'Brien, Carrasco-Pozo e Speisky (2006) constatou a inexistência de malformações no feto após administração de curta duração, porém observou-se efeitos abortivos e teratogênicos em doses elevadas. Além disso, alguns rótulos de produtos contendo boldo mencionaram a presença de esparteína, uma substância com propriedades abortivas. (SOUZA; MARIANO; ISNARD; SOUZA; GOMES; CARVALHO; ROCHA; SIQUEIRA JUNIOR; MOREIRA, 2019)

O estudo realizado por Jardim (2017) teve como propósito examinar os efeitos do alcaloide boldina em ratas fêmeas submetidas a tratamento durante o período gestacional e seu impacto no desenvolvimento da prole exposta durante as fases de desenvolvimento fetal. Foram observadas modificações no desempenho reprodutivo

das fêmeas, abrangendo taxas de gestação, fertilidade, ocorrência de perdas ao nascimento, pré e pós-implantação, bem como mortalidade ao nascer e pós-natal.

Adicionalmente, foram constatadas alterações nas crias das fêmeas tratadas com boldina durante a gestação, afetando sua performance em testes de reflexos (teste de endireitamento, geotaxia e agarrar), características físicas (abertura dos olhos) e aspectos reprodutivos (abertura vaginal, descida dos testículos e separação prepucial), assim como variações no peso de órgãos em machos e fêmeas, produção de espermatozoides e proporção de espermatozoides com anomalias. Como conclusão, evidenciou-se que o uso de boldina e, conseqüentemente, do chá proveniente da planta *Peumus boldus*, deve ser evitado durante o período gestacional.

Estudos pré-clínicos realizados em ratas demonstraram alterações anatômicas significativas nos blastocistos, bem como atividade abortiva, quando extratos de boldo do do Chile (800 mg/kg, v.o., dose única), foram administrados durante a gestação. Um possível mecanismo para explicar o aumento da perda embrionária seria o efeito relaxante sobre a mobilidade tubária, interferindo, assim, no transporte do embrião até o útero e sua subsequente implantação (ALMEIDA, 2000) (PONTES, 2012).

#### 5 - Toxicidade:

Doses elevadas de boldina podem desencadear efeitos adversos graves, toxicidade ou até mesmo levar à morte. Em camundongos, a dose letal mediana foi determinada em 250 mg/kg. A morte dos animais ocorreu como resultado de complicações que levaram à insuficiência respiratória. Quando administrada em longo prazo, a boldina provocou um aumento nas enzimas hepáticas em ratos, porém não foram observadas evidências histológicas de hepatotoxicidade (O'BRIEN; CARRASCO-POZO; SPEISKY, 2006).

## 6 CONCLUSÃO

Apesar de muitas plantas medicinais terem sido extensivamente estudadas em relação às suas propriedades farmacológicas e efeitos tóxicos, ainda há uma falta de investigação em aspectos específicos. No caso do *Peumus boldus* Molina, e mais especificamente da boldina, estudos indicam que o uso dessa planta deve ser feito com moderação e cuidado, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez e em períodos prolongados, devido aos indícios significativos de teratogenicidade, hepatotoxicidade e outros efeitos de risco. No entanto, quando se trata do uso de boldo para problemas gastrointestinais, há um potencial promissor e evidências positivas de estudos *in vivo* e *in vitro*.

Em relação a ensaios clínicos que comprovem o uso do boldo, foram encontrados dois estudos na plataforma PubMed: "Phytotherapy as ancillary treatment after urinary stone lithotripsy in pediatric age" (CAPOZZA, 2022) e "Effect of a dry boldo extract on oro-cecal intestinal transit in healthy volunteers" (GOTTELAND, 1995). No entanto, esses estudos não estão diretamente relacionados às indicações encontradas nas bulas de medicamentos comercializados.

Uma busca adicional foi realizada no ClinicalTrials para encontrar mais ensaios clínicos relacionados à ampla variedade de medicamentos aprovados para uso hepatoprotetor ou para auxiliar no processo digestivo. No entanto, apenas um ensaio foi encontrado: "Clinical Trial on HIPEC With Mitomycin C in Colon Cancer Peritoneal Metastases (GECOP-MMC)" (PEREIRA, 2022).

Diante do exposto, fica evidente que o uso de plantas medicinais é um problema de saúde pública em crescimento. Portanto, são necessários mais estudos para explorar o potencial terapêutico das plantas medicinais utilizadas pela população com segurança. Além disso, é crucial orientar e monitorar o consumo de plantas medicinais a fim de tornar seu uso mais racional e minimizar os riscos para a comunidade.

## REFERÊNCIAS

ACUNA, B., AVILA, A., BAHAMONDEZ, C., BARRALES, L., GUINEZ, R., MARTIN, M., SALINAS, J., VILLARROEL, A., Anuário Florestal, Instituto Forestal, Santiago do Chile, 2015 161 pp

AGARWAL, S.C.; CROOK, J.R.; PEPPER, C.B.. Herbal remedies—how safe are they? A case report of polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation induced by herbal medication used for obesity. **International Journal Of Cardiology**, [S.L.], v. 106, n. 2, p. 260-261, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.12.056>.

ALMEIDA, Edvaldo Rodrigues de; MELO, Antonio M. Rio; XAVIER, Haroudo. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 99-102, mar. 2000. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(200003\)14:23.0.co;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(200003)14:23.0.co;2-4).

AL-SAFFAR, Ahmad; LENNERNÄS, Hans; HELLSTRÖM, Per M.. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: risk revisited. **Neurogastroenterology & Motility**, [S.L.], v. 31, n. 11, p. 455-497, 2 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13617>.

ALONSO, J.; Tratado de Fitofármacos y Nutracêuticos. Editora Corpus Libros: Rosário, 2004.

ANVISA. Resolução - RDC nº 277, de 22 de setembro de 2005. Diário Oficial da União nº 184, 23/09/2005, Seção 1, p. 379.

ANVISA. **BULÁRIO ELETRÔNICO**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em: 15 maio 2023.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026\\_13\\_05\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf). Acesso em: 13 maio 2023.

ANVISA. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 02 DE 13 DE MAIO DE 2014**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002\\_13\\_05\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf). Acesso em: 13 maio 2023.

ARAUJO, José Carlos L. V de; LIMA, Edeltrudes de O.; CEBALLOS, Beatriz S. O. de; FREIRE, Kristerson R. de L.; SOUZA, Evandro L. de; SANTOS FILHO, Lauro. AÇÃO ANTIMICROBIANA DE ÓLEOS ESSENCIAIS SOBRE MICRORGANISMOS POTENCIALMENTE CAUSADORES DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS. **Revista de Patologia Tropical**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 55-64, 22 jan. 2008. Universidade Federal de Goiás. <http://dx.doi.org/10.5216/rpt.v33i1.3189>. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/3189>. Acesso em: 20 set. 22.

ARNOUS, Amir Hussein; SANTOS, Antonio Sousa; BEINNER, Rosana Passos Cambraia. Plantas medicinais de uso caseiro-conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. *Revista espaço para a saúde*, 2005, 6.2: 1-6.

ARRUDA, Larissa Gontijo; Alanna Moreira Borges; Mayva Luany Oliveira Pires Nathalya Porto Figueiredo Evilanna Lima. PREDIÇÃO DAS PROPRIEDADES DO COMPOSTO BOLDINA ENCONTRADO EM PEUMUS BOLDUS. **XI Congresso Interdisciplinar - Cerrado, Sua Riqueza e Diversidade**, Goiania, v. 4, n. 1, p. 1-2, 04 nov. 2019. Disponível em: <http://anais.unievangelica.edu.br/index.php/cifaeg/article/view/4976>. Acesso em: 17 set. 2022.

AZIZ, Imran; PALSSON, Olafur s; TÖRNBLÖM, Hans; SPERBER, Ami D; WHITEHEAD, William e; SIMRÉN, Magnus. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 252-262, abr. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30003-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30003-7).

BACKHOUSE, N.; DELPORTE, C.; GIVERNAU, M.; CASSELS, B. K.; VALENZUELA, A.; SPEISKY, H.. Anti-inflammatory and antipyretic effects of boldine. **Agents And Actions**, [S.L.], v. 42, n. 3-4, p. 114-117, out. 1994. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf01983475>.

BARBOSA-FILHO, José M.; PIUVEZAM, Márcia R.; MOURA, Marcelo D.; SILVA, Marcelo S.; LIMA, Karla V. Batista; DA-CUNHA, Emídio V. Leitão; FECHINE, Ivana M.; TAKEMURA, Orlando S.. Anti-inflammatory activity of alkaloids: a twenty-century review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 109-139, mar. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2006000100020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/8RzgtWDTr7DKBHs584BZgrn/abstract/?lang=en>. Acesso em: 3 set. 2022.

BARREIRO, Eliezer J.; BOLZANI, Vanderlan da Silva. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova*, [s.l.], v. 32, n. 3, p.679-688, 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422009000300012>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422009000300012](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000300012). Acesso em: 05 outubro. 2022.

BYTZER, P. H2 receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. **Gut**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 58-62, 1 maio 2002. BMJ. [http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.suppl\\_4.iv58](http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.suppl_4.iv58).

BELÉM L.F. Estudo epidemiológico da pitiríase versicolor no estado da Paraíba e avaliação química e antifúngica de produtos naturais e sintéticos contra seu agente etiológico. João Pessoa, Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Universidade Federal da Paraíba. 2002.

- BOEING, Thaise; MARIANO, Luisa Natália Bolda; SANTOS, Ana Caroline dos; TOLENTINO, Bianca; VARGAS, Angela Cadarin; SOUZA, Priscila de; NESELLO, Luciane Angela Nottar; SILVA, Luísa Mota da. Gastroprotective effect of the alkaloid boldine: involvement of non-protein sulfhydryl groups, prostanoids and reduction on oxidative stress. **Chemico-Biological Interactions**, [S.L.], v. 327, p. 109166, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109166>.
- BOURGOIN, E., VERNE, C. Sur l'existence d'un alcali organique dans le boldo J. Pharm. Chim., 16, 1872, pp.191-193
- BRANDT, W.; GILG, E.; SCHÜRHOFF, P.N. Farmacognosia. Materia Farmacéutica vegetal y animal. 2 ed. Barcelona: Editorial Labor S.A., 1942.
- BRITISH Pharmacopoeia. Londres: BHMA, 2000.
- BRUN, P. Précis de Matière Médicale. Paris: G. Doin e Cie Éditeurs, 1936.
- CABRERA, H. Marino. Respuestas ecofisiológicas de plantas en ecosistemas de zonas con clima mediterráneo y ambientes de altamontaña. **Revista Chilena de Historia Natural**, [S.L.], v. 75, n. 3, p. 1-13, set. 2002. SciELO Agencia Nacional de Investigacion y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-078x2002000300013>.
- CALIXTO, João B.. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 100, n. 1-2, p. 131-134, ago. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2005.06.004>.
- CÁMARA, C.I.; BORNANCINI, C.A.; CABRERA, J.L.; ORTEGA, M.G.; YUDI, L.M.. Quantitative analysis of boldine alkaloid in natural extracts by cyclic voltammetry at a liquid-liquid interface and validation of the method by comparison with high performance liquid chromatography. **Talanta**, [S.L.], v. 83, n. 2, p. 623-630, 15 dez. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2010.10.010>.
- CAMILLERI, Michael; STANGHELLINI, Vincenzo. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 187-194, 5 fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.11>.
- CANDIOTTI, Keith A.; BIRNBACH, David J.; LUBARSKY, David A.; NHUCH, Fani; KAMAT, Aimee; KOCH, Walter H.; NIKOLOFF, Michele; WU, Lin; ANDREWS, David. The Impact of Pharmacogenomics on Postoperative Nausea and Vomiting. **Anesthesiology**, [S.L.], v. 102, n. 3, p. 543-549, 1 mar. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200503000-00011>.
- CAPOZZA, Paolo Caione; Amaria Salerno; Giuseppe Collura; Mauro de Dominicis; Michele Innocenzi; Cristina Martucci; Nicola. Phytotherapy as ancillary treatment after urinary stone lithotripsy in pediatric age. **Ann Ital Chir**, Europa, v. 1, n. 92, p. 313-318, jun. 2022.

CARBAJAL, R.; YISFALEM, A.; PRADHAN, N.; BAUMSTEIN, D.; CHAUDHARI, A.. Case Report: boldo (*peumus boldus*) and tacrolimus interaction in a renal transplant patient. **Transplantation Proceedings**, [S.L.], v. 46, n. 7, p. 2400-2402, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.01.021>.

CHABOUSSANT, Pierre-Jacques; GAGEZ, Anne-Laure; GRABER, Marianne; ZHAO, Jean-Michel; CHAVANT, François; PERAULT-POCHAT, Marie-Christine; GRABER, Denis. Troubles du comportement et hallucinations après consommation d'infusions de feuilles de boldo. **Therapies**, [S.L.], v. 69, n. 5, p. 465-467, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2014052>.

COWAN, Marjorie Murphy. Plant Products as Antimicrobial Agents. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 564-582, out. 1999. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.12.4.564>.

DÉBORA SILVA BORGES DE CASTRO. Larvicidal activity of essential oil of *Peumus boldus* Molina and its ascaridole-enriched fraction against *Culex quinquefasciatus*. **Experimental Parasitology**, [S.L.], v. 171, p. 84-90, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2016.10.008>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815127/>. Acesso em: 24 set. 2022.

DEBANTO, John R.; VARILEK, Gary W.; HAAS, Laurie. What could be causing chronic abdominal pain? **Postgraduate Medicine**, [S.L.], v. 106, n. 3, p. 141-146, jan. 1999. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.1999.09.685>.

DETTMAR, P. W.; SYKES, J.; LITTLE, S. L.; BRYAN, J.. Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes. **International Journal Of Clinical Practice**, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 275-283, 22 fev. 2006. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00800.x>.

DIAS, Eliana Cristina Moura; TREVISAN, Danilo Donizetti; NAGAI, Silvana Cappelletti; RAMOS, Natália Amorim; SILVA, Eliete Maria. USO DE FITOTERÁPICOS E POTENCIAIS RISCOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: reflexões para prática segura. **Revista Baiana de Saúde Pública**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 20-50, 14 abr. 2018. Secretaria da Saude do Estado da Bahia. <http://dx.doi.org/10.22278/2318-2660.2017.v41.n2.a2306>.

DJOUKENG, Jules D.; ARBONA, Vicent; ARGAMASILLA, Rosa; GOMEZ-CADENAS, Aurelio. Flavonoid Profiling in Leaves of Citrus Genotypes under Different Environmental Situations. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 56, n. 23, p. 11087-11097, 13 nov. 2008. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf802382y>.

DOBBINS, W. O.. Gut immunophysiology: a gastroenterologist's view with emphasis on pathophysiology. American **Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology**, [S.L.], v. 242, n. 1, p. 1-8, 1 jan. 1982. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.1982.242.1.g1>.

DONOSO, Sergio; PEÑA, Karen; PACHECO, Cristian; LUNA, Gabriela; AGUIRRE, Aldo. Respuesta fisiológica y de crecimiento en plantas de Quillaja saponaria y *Cryptocarya alba* sometidas a restricción hídrica. **Bosque (Valdivia)**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 187-195, 2011. SciELO Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-92002011000200009>.

DUKE, J. A.; *The Green Pharmacy Herbal Handbook*. Rodale Press: Pensilvânia, 2000.

ENGELHARD, Dan; MARKS, Melvin I.; GOOD, Robert A.. Infections in bone marrow transplant recipients. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 108, n. 3, p. 335-346, mar. 1986. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80870-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80870-8).

ENCK, Paul; AZPIROZ, Fernando; BOECKXSTAENS, Guy; ELSENBRUCH, Sigrig; FEINLE-BISSET, Christine; HOLTSMANN, Gerald; LACKNER, Jeffrey M.; RONKAINEN, Jukka; SCHEMANN, Michael; STENGEL, Andreas. Functional dyspepsia. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-110, 3 nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.81>.

**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**. United Kingdom: Committee On Herbal Medicinal Products, 22 nov. 2016.

FARMACOPEIA Brasileira. 4. Ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

FARMACOPEIA Europea 8ª Edição 8.0, Boldo Leaf: 1188-1990, 2013.

FARMACOPEIA Portuguesa. 7 ed. 1º vol. Lisboa : Ministério da Saúde, 2002.

FÉLIX, Pedro (ed.). **Boldo-Do-Chile**: *peumus boldus*. *Peumus boldus*. 2023. Disponível em: [https://www.biodiversity4all.org/taxa/326673-Peumus-boldus/browse\\_photos](https://www.biodiversity4all.org/taxa/326673-Peumus-boldus/browse_photos). Acesso em: 06 jun. 2023.

FORD, Alexander C; MARWAHA, Avantika; SOOD, Ruchit; MOAYYEDI, Paul. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. **Gut**, [S.L.], v. 64, n. 7, p. 1049-1057, 21 ago. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>.

FRIESEN, Craig A.; SANDRIDGE, Linda; ANDRE, Linda; ROBERTS, Charles C.; ABDEL-RAHMAN, Susan M.. Mucosal Eosinophilia and Response to H1/H2 Antagonist and Cromolyn Therapy in Pediatric Dyspepsia. **Clinical Pediatrics**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 143-147, mar. 2006. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/000992280604500205>.

FUENTES-CASTILLO, Taryn; MIRANDA, Alejandro; RIVERA-HUTINEL, Antonio; SMITH-RAMÍREZ, Cecilia; HOLMGREN, Milena. Nucleated regeneration of semiarid sclerophyllous forests close to remnant vegetation. **Forest Ecology And Management**, [S.L.], v. 274, p. 38-47, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foreco.2012.02.019>.

GAJARDO, Rodolfo. **La vegetación natural de Chile : clasificación y distribución geográfica**. 2. ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 1995. 165 p.

GAMBOA-GÓMEZ, Cláudia I. Plants with potential use on obesity and its complications. *Experimental and Clinical Sciences Journal*, Mainz, v. 14, p. 809-831, Jul. 2015.

GIELEN, K.; GOOSSENS, A.. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. **Contact Dermatitis**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 273-279, nov. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450504.x>

GOTTELAND, Martin; Johan Espinoza; Bruce Kennedy Cassels; Hernán Speisky. Effect of a dry boldo extract on oro-cecal intestinal transit in healthy volunteers. **Revista Médica de Chile**, Chile, v. 8, n. 123, p. 60-955, ago. 1995.

GUPTA, Kush; WALTON, Rebecca; KATARIA, S.P.. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. **Cancer Treatment And Research Communications**, [S.L.], v. 26, p. 100278, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100278>.

HAMMER, J. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. **Gut**, [S.L.], v. 53, n. 5, p. 666-672, 1 maio 2004. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.021857>.

HAMPSON, Frank C.; JOLLIFFE, Ian G.; BAKHTYARI, Arash; TAYLOR, Glyn; SYKES, John; JOHNSTONE, Lesley M.; DETTMAR, Peter W.. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, [S.L.], v. 36, n. 5, p. 614-623, 19 nov. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/03639040903388290>.

HEIDARI, Reza; MOEZI, Leila; ASADI, Behnam; OMMATI, Mohammad Mehdi; AZARPIRA, Negar. Hepatoprotective effect of boldine in a bile duct ligated rat model of cholestasis/cirrhosis. **Pharmanutrition**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 109-117, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2017.07.001>.

HÉRAIL, J. *Traité de matière médicale. Pharmacographie*. Paris: Libraire J. B. Baillière et Fils, 1927.

HERNÁNDEZ-SALINAS, Romina; VIELMA, Alejandra Z.; ARISMENDI, Marlene N.; BORIC, Mauricio P.; SÁEZ, Juan C.; VELARDE, Victoria. Boldine Prevents Renal Alterations in Diabetic Rats. **Journal Of Diabetes Research**, [S.L.], v. 2013, p. 1-12, 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/593672>.

HUGHES, D.W.; GENEST, K.; SKAKUM, W.. Alkaloids of *Peumus boldus*. Isolation of (+) Reticuline and Isoboldine. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 57, n. 6, p. 1023-1025, jun. 1968. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600570623>.

HROCH, Miloš; MIČUDA, Stanislav; CERMANOVÁ, Jolana; CHLÁDEK, Jaroslav; TOMLÍK, Pavel. Development of an HPLC fluorescence method for determination of boldine in plasma, bile and urine of rats and identification of its major metabolites by

LC-MS/MS. **Journal Of Chromatography B**, [S.L.], v. 936, p. 48-56, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.07.009>.

ITURRIAGA-VÁSQUEZ, Patricio; PÉREZ, Edwin G.; SLATER, E. Yvonne; BERMÖDEZ, Isabel; CASSELS, Bruce K.. Aporphine metho salts as neuronal nicotinic acetylcholine receptor blockers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 3368-3372, maio 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.023>.

JARDIM, J. R.; OLIVEIRA, J. A.; NASCIMENTO, O. Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)–Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica–DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Ribeirão Preto, v. 30, p. 1-5, 2004.

KAHAN IA, ABOURASHES EA. **Leung's Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics**. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2010.

KLEY HERTZ FARMACÊUTICA S.A.. **HEPATILON®**. Disponível em: [file:///D:/Documentos/Downloads/bula\\_1686677163323.pdf](file:///D:/Documentos/Downloads/bula_1686677163323.pdf). Acesso em: 15 maio 2023.

KLEY HERTZ FARMACÊUTICA S.A. **GOTAS PRECIOSAS®**. Disponível em: [file:///D:/Documentos/Downloads/bula\\_1686678403989.pdf](file:///D:/Documentos/Downloads/bula_1686678403989.pdf). Acesso em: 15 maio 2023.

KLIMACZEWSKI, Cláudia Vargas; SARAIVA, Rogério de Aquino; ROOS, Daniel Henrique; BOLIGON, Aline; ATHAYDE, Margareth Linde; KAMDEM, Jean Paul; BARBOSA, Nilda Vargas; ROCHA, João Batista Teixeira. Antioxidant activity of Peumus boldus extract and alkaloid boldine against damage induced by Fe(II)–citrate in rat liver mitochondria in vitro. **Industrial Crops And Products**, [S.L.], v. 54, p. 240-247, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.11.051>.

LABORATÓRIO CATARINENSE. **FIGATIL**. Disponível em: [file:///D:/Documentos/Downloads/bula\\_1686678416738.pdf](file:///D:/Documentos/Downloads/bula_1686678416738.pdf). Acesso em: 15 maio 2023.

LANHERS, Marie; JOYEUX, Michel; SOULIMANI, Rachid; FLEURENTIN, Jacques; SAYAG, Michèle; MORTIER, François; YOUNOS, Chafique; PELT, Jean-Marie. Hepatoprotective and Anti-Inflammatory Effects of a Traditional Medicinal Plant of Chile, Peumus boldus. **Planta Medica**, [S.L.], v. 57, n. 02, p. 110-115, abr. 1991. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-960043>.

LACY, B. E.; WEISER, K. T.; KENNEDY, A. T.; CROWELL, M. D.; TALLEY, N. J.. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 38, n. 2, p. 170-177, 3 jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12355>.

LIMA CAVALCANTE, Danielle U.; REIS, Michelle C.G. Fitoterapia: regulamentação e utilização pela enfermagem. *Revista de Enfermagem FACIPLAC*, Brasília, v. 1, n. 1, Jan.-Jul. 2018.

LIMA, Igara de Oliveira; OLIVEIRA, Rinalda de Araújo Guerra; LIMA, Edeltrudes de Oliveira; FARIAS, Nilma Maria Porto; SOUZA, Evandro Leite de. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 197-201, jun. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2006000200011>.

LOOI, Chung Yeng; PAYDAR, Mohammadjavad; KAMALIDEHGHAN, Behnam; WONG, Yi Li; WONG, Won Fen; MUSTAFA, Mohd Rais. Evaluation of cytotoxic and chemotherapeutic properties of boldine in breast cancer using in vitro and in vivo models. **Drug Design, Development And Therapy**, [S.L.], p. 719, jun. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s58178>.

LOPES, Gustavo Henrique Bianco de Souza; João Carlos Palazzo de Mello Norberto Peporine. **Farmacognosia : coletânea científica**. 2. ed. Ouro Preto: Ufop, 2011. 372p.

LUBERT, F.; PLISCOFF, P. Sinopse bioclimática y vegetacional do Chile. Editorial Universitaria , Santiago, Chile, 2006.

MACEDO, A.F.; OSHIWA, M.; GUARIDO C.F. Ocorrência do uso de plantas medicinais por moradores de um bairro do município de Marília-SP. **Revista de Ciencia Farmacêutica Básica e Aplicada**, Sao Paulo, v. 28, n. 1, p. 123-128, 01 jan. 2007.

MALFERTHEINER, P; MEGRAUD, F; A O'MORAIN, C; GISBERT, J P; KUIPERS, E J; AXON, A T; BAZZOLI, F; A GASBARRINI,; ATHERTON, J; GRAHAM, D y. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. **Gut**, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 6-30, 5 out. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.

MANDEL; DAGGY; BRODIE; JACOBY. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 669-690, jun. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x>.

MASUY, Imke; VAN OUDENHOVE, Lukas; TACK, Jan. Review article: treatment options for functional dyspepsia. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 49, n. 9, p. 1134-1172, 28 mar. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15191>.

MISHRA, Abhinav P.; BAJPAI, Ankit; CHANDRA, Suresh. A Comprehensive Review on the Screening Models for the Pharmacological Assessment of Antiulcer Drugs. **Current Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 175-196, 31 dez. 2019. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1574884714666190312143846>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864527/>. Acesso em: 5 out. 2022.

MEDIC, Barbara. Modern Approach to Dyspepsia. **Acta Clinica Croatica**, [S.L.], p. 1-100, abr. 2021. Sestre Milosrdnice University Hospital Center (KBC Sestre milosrdnice). <http://dx.doi.org/10.20471/acc.2021.60.04.21>.

MOLL, Maria C. N. Uso racional de las plantas medicinales. *Pharmaceutical Care España*, Barcelona, v. 2, n. 1, p. 5-7, Ene.-Feb. 2000.

MOAYYEDI, Paul; DELANEY, Brendan C.; VAKIL, Nimish; FORMAN, David; TALLEY, Nicholas J.. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 127, n. 5, p. 1329-1337, nov. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.026>.

MOAYYEDI, Paul; SHELLY, Soo; DEEKS, Jonathan J; DELANEY, Brendan; INNES, Michael; FORMAN, David. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], p. 2-50, 16 fev. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001960.pub4>.

MONZON, S.; LEZAUN, A.; SAENZ, D.; MARQUINEZ, Z.; BERNEDO, N.; URIEL, O.; COLAS, C.; DUCE, F.. Anaphylaxis to boldo infusion, a herbal remedy. **Allergy**, [S.L.], v. 59, n. 9, p. 1019-1020, set. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00535.x>.

MORIMOTO; MARIANO, Luisa Natália Bolda; SANTOS, Ana Caroline dos; TOLENTINO, Bianca; VARGAS, Angela Cadorin; SOUZA, Priscila de; NESELLO, Luciane Angela Nottar; SILVA, Luísa Mota da. Gastroprotective effect of the alkaloid boldine: involvement of non-protein sulfhydryl groups, prostanoids and reduction on oxidative stress. **Chemico-Biological Interactions**, [S.L.], v. 327, p. 109166, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109166>.

NATULAB LABORATÓRIO S.A.. **EPAPHYTO**. Disponível em: [file:///D:/Documentos/Downloads/bula\\_1686678254786.pdf](file:///D:/Documentos/Downloads/bula_1686678254786.pdf). Acesso em: 15 maio 2023.

NAVARRO, Victor J.; BARNHART, Huiman; BONKOVSKY, Herbert L.; DAVERN, Timothy; FONTANA, Robert J.; GRANT, Lafaine; REDDY, K. Rajender; SEEFF, Leonard B.; SERRANO, Jose; SHERKER, Averell H.. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. **Hepatology**, [S.L.], v. 60, n. 4, p. 1399-1408, 25 ago. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27317>.

NAMBALLA, Hari K.; MADAPA, Sudharshan; SIGALAPALLI, Dilep K.; HARDING, Wayne W.. Semisynthetic Transformations on (+)-Boldine Reveal a 5-HT<sub>2A/2CR</sub> Antagonist. *Journal Of Natural Products*, [S.L.], v. 85, n. 9, p. 2149-2158, 24 ago. 2022. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00365>.

NEWALL Carol, Linda Anderson, David Phillipson, *Plantas Medicinas: Guia para profissional de saúde*. São Paulo: Ed. Premier, 2002. 308p.

O'BRIEN, Peter; CARRASCO-POZO, Catalina; SPEISKY, Hernán. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. **Chemico-Biological Interactions**, [S.L.], v. 159, n. 1, p. 1-17, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2005.09.002>.

OLIVEIRA, Rinalda A. Guerra de; LIMA, Edeltrudes O.; VIEIRA, Wellington L.; FREIRE, Kristerson R. Luna; TRAJANO, Vinicius N.; LIMA, Igara O.; SOUZA, Evandro L.; TOLEDO, Manuella S.; SILVA-FILHO, Raimundo N.. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 77-82, mar. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2006000100014>.

PALSSON, Olafur S.; WHITEHEAD, William E.; VAN TILBURG, Miranda A.L.; CHANG, Lin; CHEY, William; CROWELL, Michael D.; KEEFER, Laurie; LEMBO, Anthony J.; PARKMAN, Henry P.; RAO, Satish S.C.. Development and Validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for Adults. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 150, n. 6, p. 1481-1491, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.014>.

PARIKH, Neehar; HOWDEN, Colin W.. The Safety of Drugs Used in Acid-related Disorders and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology Clinics Of North America*, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 529-542, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.009>.

PASTENE, Edgar; PARADA, Víctor; AVELLO, Marcia; RUIZ, Antonieta; GARCÍA, Apolinaria. Catechin-based Procyanidins from *Peumus boldus* Mol. Aqueous Extract Inhibit *Helicobacter pylori* Urease and Adherence to Adenocarcinoma Gastric Cells. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 28, n. 11, p. 1637-1645, 23 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5176>.

PEDROSO, Reginaldo dos Santos; ANDRADE, Géssica; PIRES, Regina Helena. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 6-20, 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-73312021310218>.

PEREIRA, Fernando; SERRANO, Angel; MANZANEDO, Israel; PÉREZ-VIEJO, Estibalitz; GONZÁLEZ-MORENO, Santiago; GONZÁLEZ-BAYÓN, Luis; ARJONA-SÁNCHEZ, Alvaro; TORRES, Juan; RAMOS, Isabel; BARRIOS, Maria E.. GECOP-MMC: phase iv randomized clinical trial to evaluate the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hipec) with mytomicin-c after complete surgical cytoreduction in patients with colon cancer peritoneal metastases. **Bmc Cancer**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 22-536, 12 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-09572-7>.

PERALTA, Cecilia M.; HENESTROSA, Cecilia; GIL, Raúl A.; FERNÁNDEZ, Liliana P.; ACOSTA, Gimena. Novel spectrofluorimetric method for boldine alkaloid determination in herbal drugs and phytopharmaceuticals. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [S.L.], v. 184, p. 101-108, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2017.04.039>.

PIETTA, Pier-Giorgio. Flavonoids as Antioxidants. **Journal Of Natural Products**, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 27 maio 2000. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np9904509>.

PIETTA, Piergiorgio; MAURI, Pierluigi; MANERA, Enrico; CEVA, Pierluigi. Determination of isoquinoline alkaloids from *Peumus boldus* by high-performance liquid chromatography. **Journal Of Chromatography A**, [S.L.], v. 457, p. 442-445, jan. 1988. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)82099-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673(01)82099-9).

PINTO-SANCHEZ, Maria Ines; YUAN, Yuhong; HASSAN, Ahmed; BERCIK, Premysl; MOAYYEDI, Paul. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2018, n. 3, p. 2-70, 21 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011194.pub3>.

PITTAYANON, Rapat; YUAN, Yuhong; BOLLEGALA, Natasha P; KHANNA, Reena; LACY, Brian E.; ANDREWS, Christopher N.; LEONTIADIS, Grigorios I.; MOAYYEDI, Paul. Prokinetics for Functional Dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 114, n. 2, p. 233-243, 18 out. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0258-6>.

PISCAGLIA, Fabio; LEONI, Simona; VENTURI, Annamaria; GRAZIELLA, Franceschini; DONATI, Gabriele; BOLONDI, Luigi. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. **Scandinavian Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 236-239, fev. 2005. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520410009537>.

PONTES, S.M. Utilização de plantas medicinais potencialmente nocivas durante a gestação. *Com. Ciências Saúde*, v. 23, n. 4, p. 305-311, 2012

POTTER, Michael D e; GOODSALL, Thomas M; WALKER, Marjorie M; TALLEY, Nicholas J. Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. **Gut**, [S.L.], v. 69, n. 5, p. 966-966, 30 abr. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318412>.

POUCHAIN, Denis; BIGARD, Marc-André; LIARD, François; CHILDS, Marc; DECAUDIN, Annick; MCVEY, Donna. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. **Bmc Gastroenterology**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 455-480, 23 fev. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-12-18>.

QUEZADA, N.; ASECIO, M.; VALLE, J.M.; AGUILERA, J.M.; GÓMEZ, B.. Antioxidant Activity of Crude Extract, Alkaloid Fraction, and Flavonoid Fraction from Boldo (*Peumus boldus* Molina) Leaves. **Journal Of Food Science**, [S.L.], v. 69, n. 5, p. 371-376, 31 maio 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2621.2004.tb10700.x>.

RODRIGUES-JUNIOR, Dorival Mendes; PONTES, Nicolie Melanie de Almeida; ALBUQUERQUE, Gabriela Estrela de; CARLIN, Viviane; PERECIM, Givago Prado; RAMINELLI, Cristiano; VETTORE, André Luiz. Assessment of the cytotoxic effects of aporphine prototypes on head and neck cancer cells. **Investigational New Drugs**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 70-78, 17 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-019-00784-6>.

ROMERO, Eloisa Salvo; COTONER, Carmen Alonso; CAMACHO, Cristina Pardo; BEDMAR, Maite Casado; VICARIO, Maria. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, [S.L.], v. 108, n. 11, p. 96-107, nov. 2015. Sociedad Espanola de Patologia Digestiva (SEPD). <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2015.3846/2015>.

ROSENZWEIG-LIPSON, Sharon; COMERY, Thomas A.; MARQUIS, Karen L.; GROSS, Jonathan; DUNLOP, John. 5-HT<sub>2C</sub> Agonists as Therapeutics for the Treatment of Schizophrenia. **Novel Antischizophrenia Treatments**, [S.L.], p. 147-165, 2012. Springer Berlin Heidelberg. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2\\_6](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_6).

RUIZ, Ana Lúcia T. G.; TAFFARELLO, Denise; SOUZA, Vanessa H. S.; CARVALHO, João E.. Farmacologia e Toxicologia de Peumus boldus e Baccharis genistelloides. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 295-300, jun. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2008000200025>.

SALVI, R.M; HEUSER, E.D. Interações Medicamentos X Fitoterápicos - em busca de uma prescrição racional. ediPUCRS, v. 1, p. 116, 2008

S.A, Pharmascience Indústria Farmacêutica. **BIOHEPATON®**. Disponível em: [file:///D:/Documentos/Downloads/bula\\_1686678737204.pdf](file:///D:/Documentos/Downloads/bula_1686678737204.pdf). Acesso em: 15 maio 2023.

SAYUK, Gregory S.; GYAWALI, C. Prakash. Functional Dyspepsia: diagnostic and therapeutic approaches. **Drugs**, [S.L.], v. 80, n. 13, p. 1319-1336, 20 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01362-4>.

SHI, Na; LI, Na; DUAN, Xinwang; NIU, Haitao. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. **Military Medical Research**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 03-07, 27 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>.

SIMIRGIOTIS, M.J.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.. Direct identification of phenolic constituents in Boldo Folium (*Peumus boldus* Mol.) infusions by high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal Of Chromatography A**, [S.L.], v. 1217, n. 4, p. 443-449, jan. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.014>.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; RODRIGUEZ, J.A.; THEODULOZ, C.; ASTUDILLO, S.L.; FERESIN, G.e.; TAPIA, A.. Free-radical Scavengers and Antioxidants from *Peumus boldus* Mol. (. **Free Radical Research**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 447-452, jan. 2003. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1071576031000090000>.

SCHUANZ, M. Desenvolvimento e Validação de Métodos Analíticos para quantificação da Boldina em *Peumus boldus* Mol. (Monimiaceae) e Avaliação Preliminar de sua Estabilidade. 2006. 123p. Dissertação (Mestrado –Área Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SILVA, Laís Cristina Lima; SOUZA, Gustavo Henrique de; PATEIS, Vanesa de Oliveira; AMES-SIBIN, Ana Paula; SILVA, Beatriz Paes; BRACHT, Livia; COMAR, Jurandir Fernando; PERALTA, Rosane Marina; BRACHT, Adelar; SÁ-NAKANISHI, Anacharis Babeto. Inhibition of Gluconeogenesis by Boldine in the Perfused Liver: therapeutical implication for glycemic control. **International Journal Of Hepatology**, [S.L.], v. 2023, p. 1-14, 4 abr. 2023. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2023/1283716>.

SOFOWORA, A; OGUNBODEDE, E; ONAYADE, A. The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. **African Journal Of Traditional, Complementary And Alternative Medicines**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 210-229, 14 ago. 2013. African Journals Online (AJOL). <http://dx.doi.org/10.4314/ajtcam.v10i5.2>.

SOUZA, Wanderson Fernando Mello de; MARIANO, Xavier Maia; ISNARD, Júlia Lima; SOUZA, Gisele Santos de; GOMES, Ana Luísa de Souza; CARVALHO, Rutheneia José Tavares de; ROCHA, Cristiane Barbosa; SIQUEIRA JUNIOR, César Luis; MOREIRA, Ricardo Felipe Alves. Evaluation of the volatile composition, toxicological and antioxidant potentials of the essential oils and teas of commercial Chilean boldo samples. **Food Research International**, [S.L.], v. 124, p. 27-33, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2018.12.059>.

SPEISKY, Hernan; CASSELS, Bruce K.. Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 1-12, jan. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/1043-6618\(94\)80093-6](http://dx.doi.org/10.1016/1043-6618(94)80093-6).

SUGANO, Kentaro; TACK, Jan; KUIPERS, Ernst J; GRAHAM, David y; EL-OMAR, Emad M; MIURA, Soichiro; HARUMA, Ken; ASAKA, Masahiro; UEMURA, Naomi; MALFERTHEINER, Peter. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylorigastritis. **Gut**, [S.L.], v. 64, n. 9, p. 1353-1367, 17 jul. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.

TACK, Jan; HOUTE, K. van Den; CARBONE, Florencia. Gastroduodenal motility disorders. **Current Opinion In Gastroenterology**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 428-435, nov. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mog.0000000000000473>.

TORRES-VEGA, Jeniffer; GÓMEZ-ALONSO, Sergio; PÉREZ-NAVARRO, José; PASTENE-NAVARRETE, Edgar. Green Extraction of Alkaloids and Polyphenols from Peumus boldus Leaves with Natural Deep Eutectic Solvents and Profiling by HPLC-PDA-IT-MS/MS and HPLC-QTOF-MS/MS. **Plants**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 242, 13 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/plants9020242>.

URZÚA, Alejandro Moll; P, Acuna. Alkaloids from the bark of Peumus boldus. **Fitoterapia**, Chile, v. 4, p. 175-177, jan. 1983.

VANDENBERGHE, A.; SCHOL, J.; HOUTE, K. van Den; MASUY, I.; CARBONE, F.; TACK, J.. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 365-376, 3 jan. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2019.1707805>.

VOGEL, John H.K.; BOLLING, Steven F.; COSTELLO, Rebecca B.; GUARNERI, Erminia M.; KRUCOFF, Mitchell W.; LONGHURST, John C.; OLSHANSKY, Brian; PELLETIER, Kenneth R.; TRACY, Cynthia M.; VOGEL, Robert A.. Integrating Complementary Medicine Into Cardiovascular Medicine. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 184-221, jul. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.031>.

WALSTAB, J.; WOHLFARTH, C.; HOVIUS, R.; SCHMITTECKERT, S.; RÖTH, R.; LASITSCHKA, F.; WINK, M.; BÖNISCH, H.; NIESLER, B.. Natural compounds boldine and menthol are antagonists of human 5-HT<sub>3</sub> receptors: implications for treating gastrointestinal disorders. **Neurogastroenterology & Motility**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 810-820, 8 abr. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12334>.

WALSTAB, Jutta; RAPPOLD, Gudrun; NIESLER, Beate. 5-HT<sub>3</sub> receptors: role in disease and target of drugs. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 128, n. 1, p. 146-169, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.07.001>.

WAUTERS, Lucas; TALLEY, Nicholas J; WALKER, Marjorie M; TACK, Jan; VANUYTSEL, Tim. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. **Gut**, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 591-600, 29 nov. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318536>.

WASHINGTON; STEELE; JACKSON; WASHINGTON; BUSH. Patterns of food and acid reflux in patients with low-grade oesophagitis-the role of an anti-reflux agent. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 53-58, jan. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00277.x>.

YANG, Xinyao; GAO, Xiaoli; CAO, Yuan; GUO, Qiang; LI, Shanshan; ZHU, Zhixiang; ZHAO, Yunfang; TU, Pengfei; CHAI, Xingyun. Anti-Inflammatory Effects of Boldine and Reticuline Isolated from *Litsea cubeba* through JAK2/STAT3 and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. **Planta Medica**, [S.L.], v. 84, n. 01, p. 20-25, 26 jun. 2017. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-113447>.

YE, Na; SONG, Zilan; ZHANG, Ao. Dual Ligands Targeting Dopamine D<sub>2</sub> and Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptors as New Antipsychotical or Anti-Parkinsonian Agents. **Current Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 437-457, 31 dez. 2013. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/09298673113206660300>.

ZAGO, Leciana M.S.; MOURA, Meirielle E.P. Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica. *Tecnia*, Goiânia, v. 3, n. 1, p. 257-173, Jan.-Jun. 2018.