

Centro Universitário de Patos - UNIFIP  
 Curso de Medicina  
 v. 5, n. 2, abr/jun 2020, p. 28-37.  
 ISSN: 2448-1394



**PERSPECTIVA DO USO DE *CALÊNDULA OFFICINALIS* E *THEOBROMA CACAO* NO  
 TRATAMENTO DE QUEILITE ACTÍNICA**

PERPECTIVE OF THE USE OF *CALENDULA OFFICINALIS* AND *THEOBROMA CACAO* IN THE  
 ACTINIC CHEILITIS TREATMENT

Lucas Linhares Gomes  
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[lucaslinharesg@hotmail.com](mailto:lucaslinharesg@hotmail.com)

Laís Sousa Maia  
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[laissousahmaia@gmail.com](mailto:laissousahmaia@gmail.com)

Antônio Pereira de Araújo Neto  
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[an\\_tonioneto@outlook.com](mailto:an_tonioneto@outlook.com)

Fabiana Larissa Santos de Medeiros  
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[fabiana.serido@hotmail.com](mailto:fabiana.serido@hotmail.com)

Maria Ruhama Ferreira Alves  
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[ruhamafferreira@hotmail.com](mailto:ruhamafferreira@hotmail.com)

Maria Gabriella de Abreu Lacerda  
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[mariagabriellalacerda@gmail.com](mailto:mariagabriellalacerda@gmail.com)

Abrahão Alves de Oliveira Filho  
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[abraham.farm@gmail.com](mailto:abraham.farm@gmail.com)

**RESUMO**

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi de congregar informações existentes na literatura sobre o uso das plantas *Calendula officinalis* e *Theobroma cacao*, para o tratamento da queilite actínica, destacando seus principais constituintes químicos responsáveis pela atividade farmacológica, além de indicações e contraindicações do uso.

**Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. Os critérios de inclusão foram: pesquisas que abordassem os aspectos das perspectivas do uso fitoterápico da *Calendula officinalis* e *Theobroma cacao*, publicadas em inglês, português ou espanhol; em formato de artigos, revisões, dissertações e teses no período de 2008 a 2018. **Resultados:** Ambas as plantas são alvos de diversos estudos e

apresentaram propriedades promissoras que podem beneficiar tanto a medicina quanto a odontologia, destacando suas propriedades anti-inflamatória, antioxidante e cicatrizante, importantes para o tratamento da queilite actínica. **Conclusões:** Evidencia-se, segundo a literatura, que esses vegetais podem ser usados como opções terapêuticas contra queilite actínica, no entanto mais estudos são necessários para confirmar essa alternativa.

**Palavras-chave:** *Calendula officinalis*. *Theobroma cacao*. Queilite actínica.

## ABSTRACT

**Objectives:** the objective of this work was to congregate the existing informations on literature about the use of plants *Calendula officinalis* and *Theobroma cacao* on the actinic cheilitis treatment, highlighting their chemicals constituents responsible for the pharmacological activity, beyond the indications and contraindications. **Methods:** it is a narrative revision of literature. Were used the datebases: Literatura Latino-Americana and Caribe em Ciências da Saúde(LILACS), virtual library Scientific Eletronic Library Online (SciELO), MEDLINE- Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem Online and BVS – virtual library in health. The requiriments of exclusion were: researches that addressed the aspects of perspectives of phytotherapeutic use of *Calendula officinalis* and *Theobroma cacao* published in English, Portuguese or Spanish in format of articles, revisions, dissertations and theses on the period of 2008 at 2018. **Results:** both plants are target of various studies and present promising properties that can benefit as much medicine as odontology, highlighting their properties anti-inflammatory, antioxidant and healing, important on the actinic cheilitis treatment. **Conclusion:** were evidenced, according to the literature, that this vegetables can be used like therapeutics options against actinic cheilitis, however more studies are necessary to confirm this alternative.

**Keywords:** *Calendula officinalis*. *Theobroma cacao*. Actinic cheilitis.

## 1. Introdução

O uso de plantas medicinais com finalidade terapêutica é feito desde os primórdios da medicina, sendo alvo de grande interesse popular e principalmente científico até hoje<sup>1</sup>. No Brasil, especificamente na área de saúde coletiva, esse tema tem sido abordado seguindo as recomendações da OMS para o uso da medicina tradicional e complementar/alternativa nos sistemas de saúde. Assim, a fitoterapia se constitui como uma prática preconizada na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, proposta em 2006<sup>2</sup>.

Segundo a descrição do Ministério da Saúde, a fitoterapia é um recurso terapêutico caracterizado pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, de origem vegetal, e sem a utilização de substâncias ativas isoladas<sup>3</sup>. Por meio do programa Farmácias Vivas, essa prática se encontra consolidada em alguns municípios, onde a dispensação dos produtos à comunidade ocorre nas Unidades Básicas vinculadas ao modelo de atenção familiar, principalmente em regiões onde a cultura popular exerça forte presença<sup>4</sup>.

Os medicamentos fitoterápicos quando utilizados e indicados de forma correta, só trazem contribuição para saúde de quem os usufruem, diante disso, é imprescindível que seja realizado um diagnóstico preciso da doença e identificação de seus sintomas e

sinais, para que assim, ocorra a escolha da planta apropriada com sua adequada preparação<sup>5,6</sup>.

A utilização crescente da fitoterapia entre os programas preventivos e curativos tem estimulado o estudo dos extratos de plantas para auxílio na saúde bucal como controle do biofilme dental e afecções bucais, aumentando as pesquisas com produtos naturais no meio odontológico nos últimos anos devido à busca por novos produtos que sejam acessíveis a população, que tenham atividade terapêutica, com menor toxicidade e melhor biocompatibilidade<sup>7</sup>.

Dentre diversas plantas existentes com propriedades farmacológicas úteis para a medicina e odontologia, está a *Calendula officinalis* que é conhecida por suas capacidades terapêuticas anti-inflamatória, antisséptica, e em especial cicatrizantes, sendo portanto alvo do estudo devido a essa gama de benefícios<sup>8</sup>.

O *Theobroma cacao* possui sabor agradável, é nutritivo e graças a seus compostos químicos contém importantes atividade farmacológicas, como analgésico, anti-depressivo, termogênico e cicatrizante<sup>9</sup>. Assim, essa planta medicinal pode ser usada para estudos buscando alternativas para tratar afecções bucais e sistêmicas, graças a sua série de atributos farmacológicos.

Dentre as lesões existentes que acometem a cavidade oral e podem ser tratadas com medicamentos fitoterápicos, encontra-se a queilite actínica, causada pela radiação solar e afeta principalmente o vermelhão do lábio inferior<sup>10</sup>. Caracteriza-se como uma lesão com potencial transformação maligna, predominante em indivíduos do sexo masculino, de pele clara, a partir da quarta década de vida<sup>11,12</sup>. Pode apresentar-se na forma aguda, com presença de bolhas, crostas e até mesmo ulcerações<sup>13,14</sup>.

## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual apresenta como finalidade reunir o conhecimento científico já produzido sobre os aspectos das propriedades farmacológicas das plantas *Calendula officinalis* e *Theobroma cacao* frente à queilite actínica. As bases de dados utilizadas foram: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online e BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Para a busca dos artigos foram utilizadas palavras-chaves em português, inglês e espanhol: *Calendula officinalis*, *Theobroma cacao*, fotoproteção, queilite actínica, fitoterapia, odontologia. Os critérios de inclusão foram: pesquisas que abordassem os aspectos das perspectivas do uso fitoterápico das plantas *Calendula officinalis* e *Theobroma cacao* publicadas em inglês, português ou espanhol; em formato de artigos, revisões, dissertações e teses no período

de 2008 a 2018. Foram excluídos trabalhos que não apresentassem o conteúdo na íntegra nas bases de dados e na biblioteca pesquisadas, que fossem publicações de anos anteriores e com duplicidade (artigos publicados mais de uma vez). Após a avaliação dos resumos, as produções que atenderam os critérios estabelecidos, foram selecionadas para este estudo. Assim, realizou-se a análise, agrupamento e síntese das temáticas, apresentando o conhecimento produzido sobre o tema proposto.

### **3. Resultados e Discussão**

A queilite actínica (QA) é diagnosticada clinicamente, acometendo principalmente lábio inferior de pessoas do sexo masculino, leucodermas, que de forma crônica se expõe ao sol e conseqüentemente a radiação Ultravioleta(UV)<sup>15,16</sup>.

Seu estudo se torna importante por se tratar de uma lesão com considerável capacidade de ser tornar maligna<sup>17,18</sup>, chegando a 17% dos relatos, podendo se transformar em carcinoma epidermóide, e posteriormente causar metástase<sup>19</sup>.

A queilite actínica pode se apresentar de forma aguda, manifesta através de edema, vermelhidão, úlceras e fissuras graves no lábio quando existe excesso de exposição solar em pouco tempo, mas essas alterações, em geral, são reversíveis. Também pode ocorrer de forma crônica. A apresentação clínica da queilite actínica crônica é manifestada com lábios ressecados, fissurados, edema discreto e difuso, desaparecimento do limite entre o vermelhão do lábio e pele e leucoplasias<sup>15,20</sup>.

Na avaliação microscópica, o histopatológico pode demonstrar alterações epiteliais, podendo ser de caráter atrófico e redução na produção de queratina, apresentando também variados graus de displasias<sup>21,22</sup>.

Ao ser observado, o tecido conjuntivo encontra-se com infiltrado inflamatório e elastose solar, que ocorre quando as fibras colágenas são degeneradas, caracterizada por exibir basofilia e aparência amorfa. Sendo assim, se tornam necessárias alternativas terapêuticas para tratá-la, sendo a *Calendula officinalis* e *Theobroma Cacao* duas opções viáveis<sup>21</sup>.

#### **3.1. *Calendula officinalis***

A *Calendula officinalis* L. é uma planta medicinal da família Asteraceae, conhecida popularmente como calêndula ou maravilha-dos-jardins. É uma planta originária de áreas temperadas do Mediterrâneo e amplamente adaptada às regiões Sul e Sudeste do Brasil<sup>23</sup>. Desenvolve-se sob luz plena e apresenta um ciclo de 90 a 120 dias, variando de acordo com a estação de ano em que é cultivada. Recomenda-se cultivá-la em um espaçamento<sup>24</sup>.

Existem na literatura vários estudos fitoquímicos realizados com as flores e os receptáculos de calêndula, tanto para avaliar suas propriedades farmacológicas quanto para buscar seus principais compostos químicos. Dentre os achados estão os flavonóides, carotenóides, polissacarídeos, saponinas triterpênicas, triterpenos, ácidos fenólicos, cumarinas, taninos, além de ésteres de ácidos graxos, hidrocarbonetos e ácidos graxos, poliacetilenos, esteróis, sesquiterpenos glicosídeo<sup>25-32</sup>.

Inúmeros outros usos medicinais e farmacêuticos são vinculados à calêndula, conjugados ao uso interno e externo, em diferentes formas de preparo que incluem desde o seu consumo in natura em saladas assim como infusão, decocção, tinturas, extratos, pomadas, cataplasmas, unguentos, banhos entre outras<sup>33</sup>.

Embora sejam citados o uso do caule e das folhas secas, das sementes e de toda a planta, a flor é a parte mais utilizada e estudada<sup>29,32,34</sup>.

A ação cicatrizante dessa planta tem sido cientificamente comprovada. De acordo Pagnano et al.<sup>35</sup>, a tintura de calêndula a 5% propiciou obtenção dos maiores valores médios das células envolvidas no processo cicatricial, os fibroblastos, resultando em resposta mais satisfatória na cicatrização que os outros tratamentos aplicados sobre feridas cutâneas experimentais em coelhos. Assim como Duran et al.<sup>36</sup> reportam que o uso da calêndula no tratamento de pacientes que apresentavam úlceras venosas promoveu aceleração na cicatrização das mesmas.

Entrando em concordância, Roveroni-Favaretto; Lodi e Almeida<sup>37</sup> mencionam que o uso da *Calendula officinalis* contra a queilite actínica obteve um efeito satisfatório como resultado da aplicação tópica a 10% do extrato como protetor labial, por 15 dias em um paciente de 18 anos de idade.

Como contraindicação, a *Calendula officinalis* pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis, especialmente aqueles que já tiveram histórico de hipersensibilidade a outras espécies da família Asteraceae (Compositae). Grupos de risco um possível efeito uterotônico de *C. officinalis*, combinado com o seu possível efeito espermicida, aliado ao fato de que não existem estudos sobre a segurança reprodutiva em humanos, faz com que o uso de *Calendula officinalis* não seja recomendado em mulheres grávidas ou em período de lactação ou ainda a crianças sem supervisão médica<sup>3</sup>.

### **3.2. *Theobroma cacao***

O *Theobroma cacao* é originário das florestas quente e úmidas das terras baixas do México e da América Central e das bacias do rio Amazonas e Orinico<sup>38</sup>. Pertence à família Malvaceae<sup>39</sup>. Apresenta altura mediana podendo chegar à 6m, o tronco apresenta casca escura, o fruto maduro se apresenta amarelado e varia na forma e no tamanho<sup>40</sup>. A forma da semente varia de elipsoide a ovoide, com comprimento de 2 a 3cm, recoberta

por polpa mucilaginosa de coloração branca e sabor açucarado e ácido, a semente sendo o principal produto comercializado<sup>41</sup>.

Estudo comprova que consumir cacau e seus derivados possui ação benéfica à saúde, devido, principalmente, a presença de compostos bioativos, como os polifenóis<sup>42</sup>. Os flavonóides tem ação na melhora da função endotelial, através da ativação do sistema de síntese do óxido nítrico (NO), apresenta propriedades antioxidantes naturais, e habilidade de diminuir a coagulação sanguínea, inibindo a ativação e agregação das plaquetas<sup>43</sup>.

O uso do cacau na medicina está relacionado a presença de flavonóides em sua composição. Flavonóides constituem um largo grupo de compostos polifenólicos que são encontrados em frutas, café, chás, chocolates e vinhos. O consumo de alimentos ricos em flavonóides está associado com a redução do risco de várias doenças crônicas, sendo que o efeito protetor desses alimentos é devido, em parte, às suas propriedades antioxidantes<sup>44</sup>. Estes são responsáveis por várias atividades, entre elas, destaca-se a proteção contra a incidência de raios ultravioleta, antimicrobiana, ação antioxidante e inibição enzimática<sup>45</sup>.

Os grãos de cacau frescos da árvore são excepcionalmente ricos em polifenóis e possuem uma capacidade antioxidante maior (medida pelo valor ORAC) do que todos os outros alimentos conhecidos, incluindo os chamados "super alimentos", como o chá verde, romã, goji e mirtilo. Os principais fitoquímicos fenólicos em grãos de cacau são os monômeros de flavonóides epicatequina e catecina, juntamente com as procianidinas (oligômeros de unidades base de flavonóides e mononômeros). Infelizmente, durante a fabricação de chocolate convencional, a maior capacidade antioxidante dos grãos de cacau frescos é reduzida<sup>46,47</sup>.

O *Theobroma cacao* já se demonstrou capaz de proteger a pele contra efeitos nocivos, devido a sua atividade de fotoproteção por ser rico em flavonoides. Podendo apresentar-se como alternativa terapêutica para o tratamento de queilite actínica<sup>48</sup>.

Quanto às contraindicações ao *Theobroma cacao*, não há restrição na ingestão de flavonóides do cacau na literatura, estudos clínicos têm demonstrado que excessos de flavonóides são naturalmente excretados pelo organismo<sup>49</sup>.

#### **4. Conclusão**

Com o presente estudo fica claro que a *Calendula officinalis* e o *Theobroma cacao* vêm sendo estudados e demonstrado propriedades promissoras. Ambas apresentam, segundo a literatura, potencial para tratamento da queilite actínica, sendo a odontologia uma área a ser beneficiada pelo uso dessas plantas. No entanto, estudos in vitro e in vivo seriam necessários para enfatizar tais resultados.

## Referências

1. Antônio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária. *Interface (Botucatu)*. 2013;17(46):615-33.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006
3. Brasil. Ministério da Saúde. Monografia da espécie *Calendula officinalis* L. (calêndula). Brasília: Ministério da Saúde, 2014
4. Silva MIG, Gondim APS, Nunes IFS, Sousa FCF. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). *Rev Bras Farmacogn*. 2006;16(4):455-62.
5. Ccahuana-Vasquez RA, Santos SS, Koga-Ito CY, Jorge AO. Antimicrobial activity of *Uncaria tomentosa* against oral human pathogens. *Braz Oral Res.*;21(1):46-50.
6. Lima Júnior JF, dimenstein M. A fitoterapia na saúde pública em Natal/RN: visão do odontólogo. *Saude rev*. 2006;8(19):37-44.
7. Francisco KSF. Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico. *Rev. Saúde*. 2010;4(1):18-24.
8. Citadini-Zanette V, Negrelle RRB, Borba ET. *Calendula officinalis* L.(Asteraceae): Aspectos Botânicos, ecológicos e usos. *Visão Acadêmica*. 2012;13(1).
9. Advinha A, Correia S, Encarnação S, Macedo S. Contributos do *Theobroma cacao* L. para a saúde humana. In XXII Encontro Nacional de Técnicos de Farmácia, Escola Superior de Saúde de Faro, 11-12 de Outubro de 2008. Poster.
10. Antunes AA, Antunes AP. Estudo retrospectivo e revisão de literatura dos tumores dos lábios: experiência de 28 anos. *Rev. bras. cancerol*. 2004;50(4):295-300.
11. Miranda AMO. Prevalência da Queilite Actínica em um População Brasileira. Duque de Caxias. Dissertação [Mestrado em Odontologia] – Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia, 2009.
12. Lucena EES, Costa DCB, Silveira EJD3, Lima KC. Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers. *Oral Diseases* 2012;18:575–9.
13. Piñera-Marques K, Lorenço SV, Silva LFF, Sotto MN, Carneiro PC. Actinic Lesions in Fishermen´s Lower Lip: Clinical, Cytopathological an histopathologic analysis. *Clinics*. 2010;65(4):363-7.

14. Rossoe EWT, TebcheranI AJ, Sittart JA, Pires MC. Queilite actínica: avaliação comparativa estética e funcional entre as vermelhectomias clássica e em W-plastia. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2011;86(1):65-73.
15. Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;88(2):181-6.
16. de Santana Sarmiento DJ, da Costa Miguel MC, Queiroz LMG., Godoy GP., da Silveira ÉJD. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Int. J. Dermatol.* 2014;53(4):466-472.
17. Van Der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral oncology.* 2009;45(4-5);317-323.
18. Martins-Filho PR, Da Silva LC, Piva MR. The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil. *Int J Dermatol.* 2011;50(9):1109-14.
19. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis.* 2004;10(4):212-6.
20. Cintra JS, Torres SCM, Silva MBF, Manhães Júnior LRC, Silva Filho JP, Junqueira JLC. Queilite actínica: estudo epidemiológico entre trabalhadores rurais do município de Piracaia - SP. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2013;67(2):118-21.
21. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: an ominous precursor: part I. Diagnostic insights. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):173-84.
22. Wood NH, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *Eur J Dent.* 2011; 5(1): 101-6.
23. Vaz APA, Jorge MHA. Calêndula. Série plantas medicinais, codimentares e aromáticas. Embrapa Pantanal. Corumbá: Embapa Pantanal, 2006.
24. Fogolari H. Potencial de extratos à base da *Calendula officinalis* L. na indução de resistência e no efeito fungistático sobre o *Botrytis cinerea*, in vitro. Pato Branco. Dissertação [Mestrado em Agronomia] – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2010.
25. Valdéz, HL, García RP. *Calendula officinalis*. *Rev Cubana Farm.* 1999;33(3):188-194.
26. Pietta P, Facino RM, Carini M, Mauri P. Thermospray liquid chromatography-mass spectrometry of flavonol glycosides from medicinal plants. *J. Chromatogr. A.* 1994;661(1-2):121-126.
27. Alonso JR. Tratado de fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas. Buenos Aires: Isis Ediciones; 1998. p. 327-330.
28. Wilkomirski, B. Pentacyclic triterpene triols from *Calendula officinalis* flowers. *Phytochemistry.* 1985;24(12):3066-3067.
29. PDR for herbal medicine. 2nd ed. New Jersey: Montvale; 2000. p. 497-99.



30. Ocioszynskaya I. Study of the chemistry of *Calendula officinalis* in some galenical preparations. *Farmatsiya*. 1977;26(1):34-38.
31. Swistek I. Phenolic acids in the inflorescens of *Arnica montana* and *Calendula officinalis*. *Herba Pol*. 1978;24(4):167-92.
32. Hamburger M, Adler S, Baumann D, Förg A, Weinreich B. Preparative purification of the major anti-inflammatory triterpenoid esters from Marigold (*Calendula officinalis*). *Fitoterapia*. 2003;74(4):328-338.
33. Plantas e Ervas Medicinais [homepage na internet]. *Calendulas officinalis L.- CALÊNDULA* [acesso em 12 de fevereiro de 2020], Disponível em: [http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Calendula\\_officinalis.htm](http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Calendula_officinalis.htm)
34. Gazim ZC, Rezende CM, Fraga S R, Svidzinski TIE, Cortez DAG. Antifungal activity of the essential oil from *Calendula officinalis* L. (asteraceae) growing in Brazil. *Braz. J. Microbiol*. 2008;39(1): 61-63.
35. Pagnano LO, Baraldi-Artoni SM, Pacheco MR, Santos E, Oliveira D, Lui JF. Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com calêndula. *Cienc. Rural* 2008;38(6): 1662-66.
36. Duran V, Matic M, Jovanovć M, et al. Results of the clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue React*. 2005;27(3):101-106.
37. Roveroni-Favaretto LHD, Lodi KB, Almeida JD. Topical *Calendula officinalis* L. successfully treated exfoliative cheilitis: a case report. *Cases jornal* 2009;2(1):9077.
38. Metcalfe CR, Chalk L. *Anatomy of the dicotyledons*. 2. ed. Oxford: Clarendon Press, 1979.
39. Sounigo O, Lachenaud P, Bastide P, Cilas C, N'Goran J, Lanaud C. Assessment of the value of doubled haploids as progenitors in cocoa (*Theobroma cacao* L.) breeding. *J. Appl. Genet* 2003;44:339-353.
40. Lima JPC. Estudo da variabilidade genética de cacau nativo em comunidades na região do Médio Purus-AM. 2012. 61 f. Rio Branco. Monografia [Bacharel em Engenharia Florestal] – Universidade Federal do Acre; 2012.
41. Silva Neto PJ. Sistema de produção de cacau para a Amazônia brasileira. Belém: Embrapa Amazônia Ocidental; 2001.
42. Ioanonne F, mattia CD, Gregorio M, Sergi M, Serafini M, Sacchetti G. Flavanols, proanthocyanidins and antioxidante activity changes during cocoa (*Theobroma cacao* L.) roasting as affected by temperature and time of processing. *Food Chemistry* 2015;174:256-262.
43. Vicentim AL, Marcellino MCL. Efeito do pó do cacau (*theobroma cacao*) e seus princípios ativos na pressão arterial de portadores do diabetes mellitus tipo ii. *Salusvita*. 2012;31(1);29-40.

44. Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not?. *The American journal of clinical nutrition* 2005;81(1);268S-76S.
45. Heim EK, Tagliaferro RA, Bobilya JD. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2002;13(1);572-84.
46. Miller KB, Hurst WJ, Payne MJ, Stuart DA, Apgar J, Sweigart DS et al. Impact of alkalization on the antioxidant and flavanol content of commercial cocoa powders. *Journal of agricultural and food chemistry* 2008;56(18);8527-33.
47. Andres-Lacueva C, Monagas M, Khan N, Izquierdo-Pulido M, Urpi-Sarda M, Permanyer J, Lamuela-Raventós RM. Flavanol and flavonol contents of cocoa powder products: influence of the manufacturing process. *J agric food chem*, 2008;56(9):3111-17.
48. Williams S, Tamburic S, Lally C. Eating chocolate can significantly protect the skin from UV light *J Cosmet Dermatol* 2009;8(3):169-73.
49. Efraim P, Alves AB, Jardim DCP. Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. *Braz. J. Food Technol* 2011;14(3):181-201.